

Приложение II

**Научни заключения и основания за спиране на предлагането на пазара
и употребата на продуктите, представени от ЕМА**

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за съдържащите буфломедил лекарствени продукти (вж. приложение I)

Буфломедил представлява α_1 -, α_2 -адренолитично средство с вазоактивни и хемореологични свойства, подобряващо кръвотока на микроциркулаторно ниво, както и тъканната оксигенация. Съдържащи буфломедил лекарства са разрешени за употреба и се предлагат на пазара в 12 държави-членки на ЕС по национални процедури, като за пръв път са разрешени през 1974 г. във Франция. Понастоящем буфломедил е одобрен във Франция за лечение на „симптомите на оклузивно заболяване на периферните артерии (ОЗПА на стадий II)“. Одобрената максимална дневна доза при пациенти с нормална бъбречна функция е 600 mg, а при пациенти с бъбречно увреждане – 300 mg. Използването на буфломедил по този начин се счита за нормални условия на употреба.

Франция провежда две предишни разследвания на лекарствената и токсикологичната безопасност след съобщения за сериозни нежелани събития (СНС) от страна на нервната система и сърцето, свързани с употребата на буфломедил. При тях съобщените СНС от страна на нервната система се състоят главно от конвулсии, миоклония и епилептичен статус, а тези от страна на сърцето – от тахикардия, хипотония, камерни ритъмни нарушения и спиране на сърдечната дейност. След тези разследвания Франция предприема редица регулаторни действия на национално ниво за свеждане до минимум на риска от нежелани събития, свързани с буфломедил. През месец декември 2010 г. Франция провежда допълнителна оценка на съотношението полза/риск на буфломедил, след която френският национален компетентен орган спира всички издадени от Франция разрешения за употреба на съдържащи буфломедил продукти. В резултат на това автоматично е задействана процедура по член 107 от съответно изменената Директива 2001/83/ЕО. Процедурата започва на заседанието на CHMP през месец февруари 2011 г.

Обсъждане на безопасността

CHMP взема предвид обзор на френските данни в EudraVigilance, анализиращ спонтанните съобщения, свързани с лечението с буфломедил, за да установи случаите на проява на сърдечни и неврологични реакции при обичайни терапевтични дози (т.е. максимум 600 mg дневно за пероралната таблетна форма). CHMP отчита и обзор на базата от данни с доклади за безопасност, отнасящи се до отделни случаи (ICSR). Той е проведен от ПРУ, за да установи случаите на кардиологични или неврологични нежелани събития при нормални условия на употреба, т.е. случаите, в които не е превишена максималната дневна доза от 600 mg, случаите на инцидентно предозиране или на пациенти с доказано бъбречно увреждане, налагащо корекция на дозата. CHMP разглежда и обзор на всички налични данни относно безопасността, отнасящи се до отделни случаи и свързани с буфломедил. Той е проведен от ПРУ въз основа на данните относно безопасността след пускането на пазара, съдържащи се в глобалната база от данни на Abbott Laboratories относно безопасността и тази на Amdipharm, публикации в медицинската литература (по света) и редица други източници, включително центрове по токсикология/контрол на отровите и регулаторни органи.

Сериозни сърдечносъдови и неврологични нежелани събития при нормални условия на употреба

Обзорът на EudraVigilance установява 74 случая на нежелани събития, свързани с буфломедил, като общо 35 отразяват нежелани кардиологични събития, а 39 – неврологични. От тях са установени общо 12, при които пациентите са лекувани в диапазона на максималните терапевтични дози буфломедил (т.е. до 600 mg дневно). Има 6 случая на сериозни сърдечносъдови нежелани събития и 6 на неврологични. Въпреки че 12-те случая са усложнени от основни клинични заболявания и други едновременно прилагани лекарства, CHMP счита, че потвърждават риска от сериозни нежелани събития, свързани с използването на буфломедил при нормални условия на употреба.

Обзорът от страна на ПРУ на базата от данни относно ICSR установява 33 случая, включващи използването на максимална дневна доза от 600 mg. От тях са изведени общо 21 случая на неврологични нежелани събития. Един пациент получава конвулсии след приемане на две таблетки от 300 mg едновременно вместо две таблетки на два приема дневно. CHMP е на мнение, че тези данни показват рисковете, свързани с буфломедил с оглед на тесния му

терапевтичен диапазон. Освен това са изведени 32 кардиологични нежелани събития. Най-честите реакции са тахикардия, хипертония, изчервяване и хипотония.

Сериозни сърдечносъдови и неврологични нежелани събития при пациентите в старческа възраст и тези с бъбречно увреждане

Обзорът от страна на ПРУ на базата от данни относно ICSR установява 5 случая с известна дозировка, настъпили при пациенти в старческа възраст, за които се налага корекция на дозата. Съобщените НЛР са свързани главно със сериозни неврологични и сърдечносъдови НЛР. Освен тези 5 случая са установени още два, свързани с бъбречно увреждане, при които дозата не е известна. Освен това обзор на всички налични данни относно безопасността, отнасящи се до отделни случаи и свързани с буфломедил, установява 28 случая на предозиране при пациенти в старческа възраст (на възраст над 65 години). В 70% от тях дозата буфломедил, приемана от пациентите, е неподходяща поради основна бъбречна недостатъчност. СМНР отбелязва и че двете проведени от Франция разследвания на лекарствената безопасност обхващат периода 1998–2004 г. и 2006–2009 г. Те съобщават съответно 188 и 26 пациенти, изпитали НС. Средната възраст е съответно 70,2 и 71,6 години.

Безопасност на инжективните форми на буфломедил

СМНР провежда и отделна оценка на безопасността на парентералните форми на буфломедил, които се използват в болнични условия за лечението на тежка хронична исхемия на тазовите крайници. Комитетът отбелязва, че от 24-те съобщени случая (около 5% от всички нежелани лекарствени реакции, отразени в базата от данни на ПРУ) повечето (13 от 24) са на инцидентно предозиране. Макар да признава ятрогенното естество на съобщените случаи, СМНР счита, че те предоставят доказателства, подкрепящи сърдечносъдовите и неврологични рискове на буфломедил, тъй като нежеланите събития са отбелязани при пациенти, на които е приложена доза, двойно по-висока от дневната. Това указва, че рисковете са свързани с предозиране от сравнително малка величина. Според одобреното показание инжективната форма на буфломедил се използва за започване на лечение на ОЗПА, което трябва да бъде последвано от прехвърляне на перорална терапия. Ето защо при разглеждането на съотношението полза/риск на буфломедил при нормални условия на употреба СМНР има предвид прехвърлянето към перорални форми и затова счита, че съотношението полза/риск на инжективния буфломедил трябва да бъде разглеждано в рамките на общото обсъждане на съотношението полза/риск на буфломедил.

Общи заключения относно безопасността

В крайна сметка СМНР заключава, че използването на буфломедил е свързано с редица сериозни кардиологични (главно тахикардия, хипотония, камерни ритъмни нарушения и спиране на сърдечната дейност) и неврологични (главно конвулсии, миоклония и епилептичен статус) нежелани събития, настъпващи при нормални условия на употреба, особено при пациенти в старческа възраст, които са основната популация от значение за одобреното показание. Тези рискове се утежняват от факта, че буфломедил е вещество с тесен терапевтичен индекс и че лечението с него изисква корекция на дозата с оглед на бъбречната функция. Ако това не се извърши правилно, може да се стигне до сериозна и животозастрашаваща токсичност. Това е повод за особена загриженост, тъй като при пациентите с периферна съдова болест по начало има вероятност от намалена бъбречна функция поради естеството на заболяването им.

Мерки за минимизиране на риска

След преглед на европейски ПДБ и пълна оценка на съотношението полза/риск, осъществени от ПРУ през месец януари 2010 г., ПРУ предлага редица мерки за отстраняване на установените поводи за безпокойство. Различните показания, вече регистрирани в ЕС, са заличени, а показанието е ограничено до „симптоматичното лечение на хронична периферна съдова болест (стадий 2) (интермитентно накуцване)“, с което то се съгласува с френската КХП. Въведено е и изискването да се взема предвид бъбречната функция. СМНР признава, че в някои държави все още текат промени за осъществяване на европейската хармонизация на КХП, но отбелязва, че ПУР, предложен от Amđipharma през месец май 2010 г., е в голяма степен еквивалентен с плановите, вече изпълнявани във Франция. СМНР отбелязва и данните за лекарствената и токсикологичната безопасност, които не показват подобрение в профила на безопасност на буфломедил, независимо от изпълнението на ПУР във Франция през 2006 г. Вместо това се наблюдава двукратно увеличение на неправомерната употреба спрямо предходния период.

Комитетът заключава, че поради сходствата между предложените ММР и онези, осъществявани във Франция, е възможно да се направи заключение относно ефективността на предложените ММР, независимо че не всички държави-членки изпълняват такива, и че те не са достатъчни за предотвратяване на проявата на сериозни нежелани събития при употребата на буфломедил.

Обсервационно проучване за лекарствена използваемост Thalès

СНМР отбелязва и резултатите от обсервационното проучване за лекарствена използваемост Thalès, обхващащо 300 000 пациенти и проведено за оценка на въздействието на ММР, изпълнявани във Франция по отношение на начините на отпускане. Проучването сравнява референтен период от 6 месеца преди оценката, проведена от Франция през 2006 г., с два 6-месечни оценъчни периода след изпълнението на произтеклите ММР и разпространяването на ПСМС. То показва, че около 30% от пациентите с бъбречна недостатъчност продължават да получават прекомерна доза, въпреки че се отбелязва, че делът им се понижил от 75% преди ПСМС. СНМР е на мнение, че въпреки понижението делът на изложените на риск пациенти остава неприемливо висок. Освен това СНМР наблюдава с тревога, че първоначална оценка на бъбречната функция се провежда при едва 20% от пациентите, а измервания на креатининовия клирънс – при едва 17%, независимо от препоръките в КХП. Комитетът заключава, че въздействието на изпълнените мерки е много слабо и че очакваното въздействие на предложените е недостатъчно за правилно справяне с установените рискове, наблюдавани при употребата на буфломедил.

След устно изслушване, проведено през месец юли 2011 г., от ПРУ е поискано да предложи допълнителни мерки за минимизиране на риска и е запитан дали е възможно да бъде посочена ограничена популация. СНМР отбелязва предложените допълнителни редакции на КХП, които ограничават популацията чрез по-нататъшно стесняване на показанието ОЗПА и преформулиране на противопоказанието при тежко бъбречно увреждане с цел подобряване на спазването при назначаване в случай на бъбречна недостатъчност. Комитетът отбелязва и предложението на ПРУ за намаляване на съдържанието на опаковката за свеждане до минимум на последствията от съзнателно предозироване. СНМР отбелязва, че ПРУ не предлага оттегляне на формата таблетки от 300 mg. Комитетът счита, че предложението за уебсайт, посветен на буфломедил, е малко вероятно да подобри значително осведомеността сред назначаващите, тъй като вече използваните във Франция инструменти за комуникация са били недостатъчни за подобряване на спазването на показанията и следенето на бъбречната функция. По отношение на предложените допълнителни дейности по проследяване на лекарствената безопасност СНМР е на мнение, че засичането на сигнали повече не е приоритетно, предвид това, че рисковете, свързани с буфломедил, вече са установени и потвърдени. След оценка на целокупните мерки за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, Комитетът заключава, че предвид високия риск при употребата на буфломедил, най-вече при пациенти с нарушена бъбречна функция и такива в старческа възраст, не могат да бъдат посочени мерки за намаляване на рисковете, свързани с буфломедил, до приемливо ниво.

Общо резюме на безопасността и мерките за минимизиране на риска

По отношение на безопасността СНМР заключава, че използването на буфломедил е свързано с редица сериозни кардиологични (главно тахикардия, хипотония, камерни ритъмни нарушения и спиране на сърдечната дейност) и неврологични (главно конвулсии, миоклония и епилептичен статус) нежелани събития, настъпващи при нормални условия на употреба, особено при пациенти в старческа възраст, които са основната популация от значение за одобреното показание. Тези рискове се утежняват от факта, че буфломедил е вещество с тесен терапевтичен индекс и че лечението с него изисква корекция на дозата с оглед на бъбречната функция. Ако това не се извърши правилно, може да се стигне до сериозна и животозастрашаваща токсичност. Това е повод за особена загриженост, тъй като при пациентите с периферна съдова болест по начало има вероятност от намалена бъбречна функция поради естеството на заболяването им.

По отношение на мерките за минимизиране на риска СНМР отбелязва предложенията на ПРУ, но счита, че е малко вероятно да са достатъчни за предотвратяване на проявата на сериозни сърдечни и неврологични нежелани събития при нормални условия на употреба или намаляване на добре установените рискове от инцидентно предозироване и неизвършване на следене на бъбречната функция, свързани с употребата на буфломедил, до приемливо ниво. СНМР отбелязва, че според опита на Франция (включително резултатите от проучването Thalès и публикацията на Bruhat и сътр.) случаите на неспазване на препоръчаната доза, некоригирането на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и неследенето на бъбречната функция продължават, водейки до

случаи на сериозни нежелани събития, което е неприемливо за продукт, единствената полза от който е слаба ефикасност при показанието периферна съдова болест на тазовите крайници. Тъй като Планът за управление на риска (ПУР), предложен в обхвата на процедурата по член 107, е еквивалентен на този, изпълняван във Франция през 2006 г., CHMP е на мнение, че е възможно да се направи заключение относно ефективността на предложените MMR, независимо че не всички държави-членки изпълняват такива.

След оценка на мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, CHMP заключава, че предвид високия риск при употребата на буфломедил, най-вече при пациенти с напреднало съдово заболяване и/или диабет и метаболитен синдром, такива с нарушена бъбречна функция и такива в старческа възраст, не могат да бъдат посочени задоволителни или достатъчни мерки за намаляване на рисковете, свързани с буфломедил, до приемливо ниво.

Обсъждане на ефикасността

CHMP отбелязва данните относно ефикасността, представени от ПРУ, включително сравнително скорошното голямо, контролирано с плацебо изпитване LIMB (Limbs International Medicinal BufloMedil). По отношение на него резултатите показват тенденция за намаляване на симптомите (влошаване на симптомите на ОЗПА, ампутации), въпреки че е налице увеличаване на сърдечносъдовите събития (инфаркт на миокарда, инсулт, сърдечносъдова смъртност). CHMP обаче отбелязва, че анализът не демонстрира статистическа значимост и че следователно резултатите не позволяват да се направи заключение за статистически значимо понижение на комбинирания първостепенен параметър спрямо плацебо. Като цяло Комитетът счита клиничните данни, представени в подкрепа на ефикасността на буфломедил, за ограничени. Ето защо, макар ефикасността да остава по-скоро непроменена от предоставянето на първоначалното разрешение за употреба насам, CHMP е на мнението, че наличните доказателства не подкрепят значителна клинична ефикасност на буфломедил по отношение на сърдечносъдовите събития и извървяното разстояние.

Обща оценка на съотношението полза-риск

По отношение на безопасността CHMP заключава, че използването на буфломедил е свързано с редица сериозни кардиологични (главно тахикардия, хипотония, камерни ритъмни нарушения и спиране на сърдечната дейност) и неврологични (главно конвулсии, миоклония и епилептичен статус) нежелани събития, настъпващи при нормални условия на употреба, особено при пациенти в старческа възраст, които са основната популация от значение за одобреното показание. Тези рискове се утежняват от факта, че буфломедил е вещество с тесен терапевтичен индекс и че лечението с него изисква корекция на дозата с оглед на бъбречната функция. Ако това не се извърши правилно, може да се стигне до сериозна и животозастрашаваща токсичност. Това е повод за особена загриженост, тъй като при пациентите с периферна съдова болест по начало има вероятност от намалена бъбречна функция поради естеството на заболяването им. Подчертават се и опасенията относно бързото влошаване на бъбречната функция при тези пациенти, налагащо редовното ѝ и често следене.

CHMP оценява въздействието на мерките за минимизиране на риска, вече изпълнени във Франция и състоящи се главно в редакции на КХП и съобщения, и отбелязва предложеното им разширяване към други държави-членки. Комитетът обаче счита, че е малко вероятно предложените от ПРУ мерки за минимизиране на риска да намалят сериозните сърдечни и неврологични нежелани събития, свързани с употребата на буфломедил, до клинично приемливо ниво.

Освен това CHMP отбелязва доказателствата за ограничена клинична ефикасност на буфломедил, както е демонстрирано при скорошните клинични изпитвания.

В заключение, като взема предвид сериозните сърдечни и неврологични нежелани събития, свързани с употребата на съдържащи буфломедил лекарствени продукти при нормални условия, доказателствата за ограничена клинична ефикасност, която не е достатъчна да компенсират рисковете, свързани с употребата на буфломедил, и установените забележки относно ефективността на мерките за минимизиране на риска, CHMP счита, че съотношението полза/риск на съдържащите буфломедил лекарствени продукти не е положително при нормални условия на употреба.

Основания за спирането на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът счита, че при употребата на буфломедил при нормални условия са съобщени редица сериозни сърдечни и неврологични нежелани събития, особено при пациенти в старческа възраст;
- Комитетът счита, че в този контекст тесният терапевтичен индекс на буфломедил е повод за особена загриженост, тъй като при пациентите с периферна съдова болест, лекувани с буфломедил, поначало има вероятност от понижена бъбречна функция поради естеството на заболяването им;
- Комитетът изразява опасения относно бързото влошаване на бъбречната функция при пациентите с периферна съдова болест, налагащо редовното ѝ и често следене;
- въз основа на оценката на въздействието на мерките за минимизиране на риска, вече изпълнени в някои държави-членки, и публикуваната литература Комитетът счита, че предложените от притежателя на разрешение за употреба мерки за минимизиране на риска няма да могат да намалят достатъчно рисковете от сериозни нежелани събития до клинично приемливо ниво;
- Комитетът смята, че съдържащите буфломедил лекарствени продукти показват само ограничена клинична ефикасност при симптоматичното лечение на хронична периферна съдова болест;
- с оглед на наличните данни Комитетът заключава, че рисковете от сериозни сърдечни и неврологични нежелани събития, свързани с употребата на съдържащи буфломедил лекарствени продукти при симптоматичното лечение на хронична периферна съдова болест при нормални условия, превишават ограничените ползи;
- Комитетът счита, че съотношението полза/риск на съдържащите буфломедил лекарствени продукти не е положително при нормални условия на употреба;

следователно CHMP препоръчва на Европейската комисия спирането на разрешенията за употреба на съдържащите буфломедил лекарствени продукти, посочени в приложение I към Становището, във всички заинтересовани държави-членки на ЕС. Това становище заменя становището относно временните мерки, прието на 4 юли 2011 г.

За да бъде отменено спирането, притежателите на разрешения за употреба трябва да предоставят убедителни данни за посочване на популация, при която ползите на буфломедил несъмнено превишават установените рискове (вж. приложение III).