

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci a používání přípravků předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících bufloamedil (viz příloha I)

Bufloamedil je α_1 , α_2 -adrenolytická látka s vazoaktivními a hemorheologickými vlastnostmi, která zlepšuje krevní průtok v mikrocirkulaci i okysličení tkání. Léčivé přípravky obsahující bufloamedil jsou schváleny a registrovány ve 12 zemích Evropské unie na základě národních postupů. Bufloamedil byl v EU poprvé registrován v roce 1974, a to ve Francii. Bufloamedil je v současnosti schválen ve Francii pro léčbu „příznaků symptomatického okluzivního onemocnění periferních arterií (stadium PAOD II)“. Schválená maximální denní dávka u pacientů s běžnými renálními funkcemi je 600 mg a u pacientů s poškozením ledvin je to 300 mg. Užívání bufloamedilu za těchto podmínek je považováno za použití za běžných podmínek.

Francie na základě oznámení o výskytu závažných kardiologických a neurologických nežádoucích účinků v souvislosti s používáním bufloamedilu v minulosti provedla tři studie farmakovigilance a toxikovigilance. V této souvislosti patřily mezi hlášené závažné nežádoucí účinky postihující nervový systém křeče, myoklonie a status epilepticus, zatímco mezi závažné kardiologické nežádoucí účinky patřily tachykardie, hypotenze, ventrikulární poruchy rytmu a srdeční zástava. Po těchto studiích podnikla Francie řadu národních regulačních opatření k minimalizaci rizika nežádoucích účinků souvisejících s bufloamedilem. V prosinci 2010 bylo ve Francii provedeno další posouzení přínosů a rizik bufloamedilu, na jehož základě pozastavil příslušný francouzský vnitrostátní orgán ve Francii veškerá rozhodnutí o registraci pro produkty obsahující bufloamedil. Následkem toho byl automaticky zahájen postup podle článku 107 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Postup byl zahájen během zasedání výboru CHMP v únoru 2011.

Diskuse o bezpečnosti

Výbor CHMP vzal na vědomí přehled francouzských údajů z projektu EudraVigilance analyzujících spontánní hlášení v souvislosti s léčbou bufloamedilem za účelem identifikace případů, u kterých se při běžných terapeutických dávkách (tj. maximum 600 mg denně ve formě tablet) objevily kardiologické a neurologické reakce. Výbor CHMP vzal v úvahu také přehled z databáze bezpečnostních zpráv o jednotlivých případech (ICSR) vypracovaný držitelem rozhodnutí o registraci za účelem určení případů kardiologických nebo neurologických nežádoucích účinků za běžných podmínek použití, tj. případů, u kterých dávka nepřesahovala maximální denní dávku 600 mg, případů náhodného předávkování nebo případů pacientů se známým poškozením ledvin vyžadujících přizpůsobení dávky. Výbor CHMP rovněž přezkoumal přehled všech dostupných údajů o bezpečnosti z jednotlivých případů v souvislosti s bufloamedilem vypracovaný držitelem rozhodnutí o registraci na základě údajů o bezpečnosti z období po registraci z globální databáze bezpečnosti společnosti Abbott Laboratoires a databáze bezpečnosti společnosti Amdipharm, z publikované lékařské literatury (celosvětově) a z řady dalších zdrojů, včetně toxikologických kontrolních center a regulačních orgánů.

Závažné kardiovaskulární a neurologické nežádoucí účinky za běžných podmínek použití

V přehledu EudraVigilance bylo v souvislosti s bufloamedilem identifikováno 74 případů nežádoucích účinků, přičemž v celkem 35 případech byly zaznamenány kardiologické nežádoucí účinky a ve 39 případech neurologické nežádoucí účinky. Z těchto případů bylo identifikováno celkem 12 případů, kdy byli pacienti léčeni v rámci maximálního terapeutického rozmezí (tj. do 600 mg denně) bufloamedilu. Vyskytlo se 6 případů závažných kardiovaskulárních a 6 případů závažných neurologických nežádoucích účinků. Ačkoli těchto 12 případů bylo komplikováno dalšími klinickými stavy a dalšími souběžně podávanými léky, výbor CHMP dospěl k názoru, že tyto případy potvrzují riziko závažných nežádoucích účinků v souvislosti s použitím bufloamedilu za běžných podmínek použití.

V přehledu databáze ICSR vypracovaném držitelem rozhodnutí o registraci bylo identifikováno 33 případů, u kterých byla použita maximální denní dávka 600 mg. V 21 případech se jednalo o závažné neurologické nežádoucí účinky. U jednoho pacienta se poté, co si vzal dvě 300mg tablety naráz namísto dvou tablet dvakrát denně (BID), objevily křeče. Výbor CHMP byl toho názoru, že tyto údaje prokazují rizika související s bufloamedilem vzhledem k jeho úzkému terapeutickému rozpětí. Navíc bylo zaznamenáno 32 případů kardiologických nežádoucích účinků, přičemž nejčastějšími reakcemi byly tachykardie, hypertenze, návaly a hypotenze.

Závažné kardiovaskulární a neurologické nežádoucí účinky u starších pacientů a pacientů s poškozením ledvin

V přehledu databáze ICSR vyhotoveném držitelem rozhodnutí o registraci bylo identifikováno 5 případů se známým dávkováním u starších pacientů, u nichž bylo nutné přizpůsobit podávanou dávku. Hlášené nežádoucí účinky léčivého přípravku souvisely zejména s neurologickými a kardiovaskulárními nežádoucími účinky. Kromě těchto 5 případů byly identifikovány další 2 případy související s poškozením ledvin, u kterých nebyla známa dávka. V přehledu veškerých dostupných údajů o bezpečnosti z jednotlivých případů v souvislosti s buflomedilem bylo navíc identifikováno 28 případů předávkování u starších pacientů (ve věku nad 65 let). U 70 % případů byla dávka buflomedilu, kterou pacienti dostávali, nevhodná vzhledem ke známému renálnímu selhání. Výbor CHMP také vzal v potaz dvě francouzské farmakovigilanční studie z období let 1998 až 2004 a 2006 až 2009. V rámci těchto studií bylo nahlášeno 188, respektive 26 pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky. Průměrný věk byl 70,2, respektive 71,6 let.

Bezpečnost injekčních lékových forem buflomedilu

Výbor CHMP provedl také samostatné hodnocení bezpečnosti parenterálních lékových forem obsahujících buflomedil, které se používají v nemocničním prostředí k léčbě závažné chronické ischemie dolních končetin. Výbor CHMP vzal na vědomí, že ze 24 hlášených případů (kolem 5 % všech nežádoucích účinků léčivého přípravku zaznamenaných v databázi držitele rozhodnutí o registraci) byla většina případů (13 ze 24) způsobena náhodným předávkováním. I když výbor CHMP uznal iatrogenní charakter hlášených případů, dospěl k názoru, že tyto případy poskytují podpůrný důkaz o kardiovaskulárních a neurologických rizicích buflomedilu, jelikož nežádoucí účinky byly zaznamenány u pacientů, kterým byl podán dvojnásobek denní dávky, což naznačuje, že rizika jsou spojena s relativně malým předávkováním. Podle schválené indikace se injekční léková forma buflomedilu používá k zahájení terapie okluzivního onemocnění periferních arterií s následným přechodem na perorální terapii. Následkem toho při zvažování přínosů a rizik buflomedilu za běžných podmínek použití výbor CHMP předpokládal přechod na perorální lékové formy, a považoval proto za nutné zvážit poměr přínosů a rizik buflomedilu k injekčnímu podání v rámci celkové diskuse o přínosech a rizicích buflomedilu.

Celkové závěry o bezpečnosti

S ohledem na bezpečnost výbor CHMP dospěl k závěru, že užívání buflomedilu je spojeno s řadou závažných kardilogických (zejména tachykardie, hypotenze, ventrikulární poruchy rytmu a srdeční zástava) a neurologických (zejména křeče, myoklonie a status epilepticus) nežádoucích účinků, které se objevují za běžných podmínek použití, zvláště u starších pacientů, kteří představují převažující populaci pacientů, pro které je tato indikace relevantní. Tato rizika souvisejí s faktem, že buflomedil má úzký terapeutický index a že léčba buflomedilem vyžaduje přizpůsobení dávky s ohledem na renální funkce. Jestliže toto přizpůsobení dávky není provedeno správně, vede to k závažné a život ohrožující toxicitě. To vyvolává výrazné obavy u pacientů s periferním vaskulárním onemocněním, u kterých je z podstaty onemocnění pravděpodobné snížení renálních funkcí.

Opatření k minimalizaci rizik

Po evropském hodnocení ve zprávě PSUR a kompletním vyhodnocení přínosů a rizik provedeném držitelem rozhodnutí o registraci v lednu 2010 držitel rozhodnutí o registraci navrhnul řadu opatření v reakci na zjištěné obavy. Byla zrušena řada indikací, které byly registrované v rámci EU, a indikace byla omezena na *symptomatickou léčbu chronického periferního vaskulárního onemocnění (stadium 2) (intermitentní klaudikace)*, což indikaci sjednotilo s francouzským souhrnem údajů o přípravku. Došlo také k zahrnutí informace o nutnosti vzít v potaz renální funkce. Výbor CHMP vzal na vědomí, že v některých zemích stále panují rozdíly v provádění evropské harmonizace souhrnu údajů o přípravku, poznamenal však, že plán řízení rizik (RMP) navrhovaný společností Amdipharm v květnu 2010 z větší části odpovídal plánu řízení rizik, který byl již uplatňován ve Francii. Výbor CHMP také vzal na vědomí údaje z farmakovigilančních a toxikovigilančních studií, které navzdory zavedení plánu řízení rizik ve Francii v roce 2006 neprokazují žádné zlepšení bezpečnostního profilu buflomedilu. Namísto toho byl oproti předchozímu období pozorován dvojnásobný nárůst případů nesprávného použití. Výbor CHMP dospěl k závěru, že vzhledem k podobnostem mezi navrhovanými opatřeními k minimalizaci rizik a opatřeními provedenými ve Francii je navzdory tomu, že opatření nebyla provedena ve všech členských státech, možné posoudit účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik a z tohoto posouzení vyplývá, že tato opatření nejsou za účelem prevence výskytu závažných nežádoucích účinků buflomedilu dostačující.

Observační studie používání léku Thalès

Výbor CHMP vzal také na vědomí výsledky observační studie používání léku Thalès, do které bylo zařazeno 300 000 pacientů a která byla provedena za účelem vyhodnocení opatření k minimalizaci rizik zavedených ve Francii v rámci vzorců předepisování. Studie porovnávala referenční období 6 měsíců před provedením vyhodnocení ve Francii v roce 2006 se dvěma 6měsíčními hodnotícími obdobími po zavedení výsledných opatření k minimalizaci rizik a po distribuci informačních dopisů pro lékaře (DHPC). Ze studie vyplynulo, že přibližně 30 % pacientů s renálním selháním je nadále podávána nadměrná dávka, bylo nicméně zaznamenáno, že došlo k poklesu z původních 75 % před zavedením DHPC. Výbor CHMP byl toho názoru, že procento ohrožených pacientů zůstává i přes tento pokles nepřijatelně vysoké. Kromě toho byl výbor CHMP znepokojen tím, že vstupní vyšetření renálních funkcí bylo provedeno pouze u 20 % pacientů a měření clearance kreatininu bylo provedeno pouze u 17 % pacientů, a to navzdory doporučení v souhrnu údajů o přípravku. Výbor CHMP dospěl k závěru, že dopad provedených opatření byl velmi malý a že očekávaný dopad navrhovaných opatření nebyl dostačující pro adekvátní reakci na zjištěná rizika pozorovaná u buflomedilu.

Po ústním vysvětlení, které proběhlo v červenci 2011, byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby předložil další opatření k minimalizaci rizik a aby zvažil možnost určení omezené populace. Výbor CHMP vzal na vědomí navrhované další revize souhrnu údajů o přípravku, omezující populaci dalším zúžením indikace okluzivního onemocnění periferních arterií a upravující slovní vysvětlení kontraindikace u závažného poškození ledvin za účelem zlepšení compliance při předepisování v případě závažného poškození ledvin. Výbor CHMP také vzal v potaz návrh držitele rozhodnutí o registraci zmenšit velikost balení za účelem minimalizace rizika úmyslného předávkování. Výbor CHMP vzal na vědomí, že držitel rozhodnutí o registraci nenavrhl stažení lékové formy tablet o síle 300 mg. Výbor CHMP nepovažoval návrh vytvoření internetové stránky věnované buflomedilu za způsob, kterým by se významně zvýšila informovanost lékařů, kteří přípravek předepisují, jelikož předchozí komunikační nástroje provedené ve Francii dostatečně nezlepšily complianci u indikací a monitorování renálních funkcí. Co se týče dalších navrhovaných farmakovigilančních činností, výbor CHMP byl toho názoru, že detekce signálů již není prioritou, vzhledem k tomu, že rizika související s buflomedilem již byla odhalena a potvrzena. Poté, co vyhodnotil veškerá opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem o rozhodnutí registrace, výbor CHMP dospěl k závěru, že vzhledem k vysokému riziku souvisejícímu s buflomedilem, zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí a u starších pacientů, nebyla odhalena žádná opatření snižující rizika související s buflomedilem na přijatelnou úroveň.

Celkové shrnutí ohledně bezpečnosti a opatření k minimalizaci rizik

S ohledem na bezpečnost výbor CHMP dospěl k závěru, že použití buflomedilu je spojeno s řadou závažných kardiologických (zejména tachykardie, hypotenze, poruchy ventrikulárního rytmu a srdeční zástava) a neurologických (zejména křeče, myokonie a status epilepticus) nežádoucích účinků, které se objevují za běžných podmínek použití, zvláště u starších pacientů, kteří představují převažující populaci pacientů, pro něž je tato indikace relevantní. Tato rizika souvisejí s faktem, že buflomedil má úzký terapeutický index a že léčba buflomedilem vyžaduje přizpůsobení dávky s ohledem na renální funkci. Jestliže toto přizpůsobení dávky není provedeno správně, vede to k závažné a život ohrožující toxicitě. To vyvolává výrazné obavy u pacientů s periferním vaskulárním onemocněním, u kterých je z podstaty onemocnění pravděpodobné snížení renálních funkcí.

Co se týče opatření k minimalizaci rizik, výbor CHMP vzal na vědomí návrhy držitele rozhodnutí o registraci, je však toho názoru, že tato pravděpodobně nebudou dostačující k prevenci výskytu závažných srdečních a neurologických nežádoucích účinků za běžných podmínek použití ani ke zmírnění dobře známých rizik náhodného předávkování a nedodržování sledování renálních funkcí v souvislosti s použitím buflomedilu na přijatelnou úroveň. Výbor CHMP vzal na vědomí, že na základě francouzských zkušeností (včetně výsledků studie Thalès a publikace autorů Bruhat a kol.) přetrvávají případy nedodržování pravidel u doporučené dávky, případy, kdy není upravena dávka u pacientů s renálním poškozením, a nadále nedochází ke sledování renálních funkcí, s následnými závažnými nežádoucími účinky, což je nepřijatelné u produktu, u něž je jediným přínosem omezená úroveň účinnosti u indikace periferních vaskulárních onemocnění dolních končetin. Plán řízení rizik (RMP) navržený v rámci tohoto postupu podle článku 107 odpovídá francouzskému plánu řízení rizik provedenému v roce 2006, výbor CHMP byl proto toho názoru, že je možné učinit závěr týkající se účinnosti navrhovaných opatření k minimalizaci rizik i přesto, že nedošlo k jejich uplatnění ve všech členských státech.

Po vyhodnocení opatření k minimalizaci rizik navrhovaných držitelem rozhodnutí o registraci výbor CHMP dospěl k závěru, že vzhledem k vysokému riziku souvisejícímu s buflomedilem, zvláště u pacientů s pokročilým vaskulárním onemocněním a/nebo diabetem a metabolickým syndromem,

u pacientů s poškozením renálních funkcí a u starších pacientů, se nepodařilo nalézt adekvátní nebo dostatečná opatření ke snížení rizik souvisejících s buflomedilem na přijatelnou úroveň.

Diskuse o účinnosti

Výbor CHMP vzal na vědomí údaje o účinnosti předložené držitelem rozhodnutí o registraci, včetně relativně nedávné rozsáhlé placebem kontrolované studie LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil). Co se týče studie LIMB, výsledky naznačují trend směrem ke zmírnění symptomů (symptomatické zhoršení okluzivního onemocnění periferních arterií, amputace), ačkoli u kardiovaskulárních účinků došlo ke zvýšení jejich výskytu (infarkt myokardu, mozková mrtvice, kardiovaskulární úmrtí). Výbor CHMP nicméně poznamenal, že analýza neprokázala statistickou významnost, a výsledky proto neumožňují učinit závěry o statisticky významném snížení kombinovaného primárního cílového ukazatele oproti placebo. Celkově výbor CHMP považoval poskytnuté klinické údaje na podporu účinnosti buflomedilu za nedostatečné. Jelikož účinnost zůstává od udělení původního rozhodnutí o registraci z větší části nezměněna, výbor CHMP byl toho názoru, že dostupné důkazy nepodporují významnou klinickou účinnost buflomedilu u kardiovaskulárních účinků a u vzdálenosti, kterou byli pacienti schopni ujít.

Celkové vyhodnocení přínosů a rizik

S ohledem na bezpečnost výbor CHMP dospěl k závěru, že použití buflomedilu je spojeno s řadou závažných kardiologických (zejména tachykardie, hypotenze, poruchy ventrikulárního rytmu a srdeční zástava) a neurologických (zejména křeče, myokonie a status epilepticus) nežádoucích účinků, které se objevují za běžných podmínek použití, zvláště u starších pacientů, kteří představují převažující populaci pacientů, pro něž je tato indikace relevantní. Tato rizika souvisejí s faktem, že buflomedil má úzký terapeutický index a že léčba buflomedilem vyžaduje přizpůsobení dávky s ohledem na renální funkce. Jestliže toto přizpůsobení dávky není provedeno správně, vede to k závažné a život ohrožující toxicitě. To vyvolává výrazné obavy u pacientů s periferním vaskulárním onemocněním, u kterých je z podstaty onemocnění pravděpodobně snížení renálních funkcí. Znovu byly také vysloveny obavy týkající se rychlého zhoršení renálních funkcí u těchto pacientů, což vyžaduje pravidelné a časté sledování.

Výbor CHMP vyhodnotil vliv opatření k minimalizaci rizik dříve provedených ve Francii, která sestávala zejména z revizí souhrnu údajů o přípravku a posílení komunikace, a vzal na vědomí navrhované rozšíření těchto opatření na další členské státy. Výbor CHMP nicméně usoudil, že opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci pravděpodobně nepovedou ke snížení závažných kardiologických a neurologických nežádoucích účinků souvisejících s použitím buflomedilu na klinicky přijatelnou úroveň.

Výbor CHMP navíc vzal v úvahu důkazy o omezené klinické účinnosti buflomedilu, které vyplývají v nedávných klinických studiích.

S ohledem na závažné kardiologické a neurologické nežádoucí účinky v souvislosti s použitím léčivých přípravků obsahujících buflomedil za běžných podmínek použití, vzhledem k důkazům o omezené klinické účinnosti, která nedostatečně vyvažuje rizika související s použitím buflomedilu, a vzhledem k obavám týkajícím se účinnosti opatření k minimalizaci rizik, dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik není za běžných podmínek použití u léčivých přípravků obsahujících buflomedil příznivý.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor usoudil, že za běžných podmínek použití, zvláště u starších pacientů, byla při použití buflomedilu hlášena řada závažných kardiologických a neurologických nežádoucích účinků,
- výbor usoudil, že v tomto kontextu je závažným problémem úzký terapeutický index buflomedilu, jelikož u pacientů s periferním vaskulárním onemocněním léčených buflomedilem je z podstaty onemocnění pravděpodobný výskyt snížených renálních funkcí,
- výbor vyjádřil znepokojení týkající se rychlého zhoršování renálních funkcí u pacientů s periferním vaskulárním onemocněním, což vyžaduje pravidelné a časté sledování,

- na základě hodnocení dopadu opatření k minimalizaci rizik, která již byla provedena v některých členských státech, a publikované literatury výbor usoudil, že opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci adekvátně nesnižují rizika závažných nežádoucích účinků na klinicky přijatelnou úroveň,
- výbor usoudil, že léčivé přípravky obsahující buflomedil prokázaly pouze omezenou klinickou účinnost při symptomatické léčbě chronického periferního vaskulárního onemocnění,
- výbor proto vzhledem k dostupným údajům dospěl k závěru, že rizika závažných kardiologických a neurologických nežádoucích účinků v souvislosti s použitím léčivých přípravků obsahujících buflomedil při symptomatické léčbě chronického periferního vaskulárního onemocnění převažují nad omezenými přínosy,
- výbor proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících buflomedil není za běžných podmínek použití příznivý.

Výbor CHMP následně doporučil Evropské komisi pozastavit ve všech dotčených členských státech EU rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující buflomedil uvedené v příloze I stanoviska. Toto stanovisko nahrazuje stanovisko týkající se dočasných opatření vydané dne 4. července 2011.

Za účelem zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci by měli držitelé rozhodnutí o registraci poskytnout přesvědčivé údaje k určení populace, u které přínosy buflomedilu jasně převažují nad zjištěnými riziky (viz příloha III).