



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. února 2012
EMA/CHMP/560863/2011 rev 1
EMA/H/A-107/1293

Otázky a odpovědi týkající se pozastavení rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících buflomedil

Výsledky postupu podle článku 107 směrnice 2001/83/ES

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkum bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících buflomedil jak v perorální, tak v injekční formě vzhledem k závažným nežádoucím účinkům pozorovaným u buflomedilu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že přínosy buflomedilu nepřevyšují jeho rizika, a doporučil pozastavení rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky obsahující buflomedil v celé Evropské unii (EU).

Co je buflomedil?

Buflomedil je vazoaktivní látka, léčivý přípravek, který působí na krevní oběh. Buflomedil zvyšuje přítok krve do mozku a dalších částí těla rozšířením krevních cév. Používá se k léčbě příznaků okluzivní choroby periferních arterií (PAOD), onemocnění, u kterého se velké arterie uzavírají, což způsobuje příznaky, jako jsou bolest a slabost, zvláště na dolních končetinách. Buflomedil se používá u pacientů ve stadiu PAOD II, což znamená, že u pacientů dochází k závažné bolesti při chůzi na relativně krátké vzdálenosti.

Léčivé přípravky obsahující buflomedil jsou v Evropské unii registrovány prostřednictvím vnitrostátních postupů od 70. let minulého století. Buflomedil je registrován v Belgii, Francii, Itálii, na Kypru, v Lucembursku, Nizozemsku, Německu, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Řecku a Španělsku pod názvem Loftyl a jinými obchodními názvy. Buflomedil je k dispozici ve formě tablet, perorálního roztoku nebo injekčního roztoku.

Proč byl buflomedil přezkoumáván?

V únoru 2011 francouzský úřad pro regulaci léčiv pozastavil rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující buflomedil z důvodu závažných a někdy smrtelných nežádoucích účinků pozorovaných u těchto léčivých přípravků. Tyto zahrnovaly neurologické poruchy, např. křeče a *status epilepticus* (nebezpečný stav, u kterého je mozek trvale ve stavu záchvatu) a srdeční poruchy, např. zrychlenou tepovou frekvenci a srdeční zástavu. Tyto nežádoucí účinky se objevily zejména u starších pacientů nebo pacientů s ledvinovými potížemi, kteří nedostávali odpovídajícím způsobem sníženou dávku a u kterých nebyly vhodně monitorovány funkce ledvin. Buflomedil se může v těle hromadit a je pouze



malý rozdíl mezi léčebnou dávkou a dávkou, která může u určitých pacientů, např. pacientů s ledvinovými potížemi, způsobit poškození. U pacientů s PAOD je vzhledem k povaze onemocnění pravděpodobné, že budou trpět potížemi s ledvinami.

V některých členských státech, kde je tento léčivý přípravek uveden na trh, byla již přijata opatření za účelem minimalizace rizik u buflomedilu. Tato opatření zahrnovala změny v příbalové informaci a informacích o přípravku, doporučení týkající se úpravy dávky u pacientů s ledvinovými potížemi a omezení použití léčivých přípravků u určitých pacientů (např. pacientů s epilepsií). Francie přijala taková opatření již dříve v letech 1998 a 2006, avšak v únoru 2011 dospěla k závěru, že tato opatření nebyla dostatečná pro prevenci závažných nežádoucích účinků, které se ve Francii objevily.

Jak je vyžadováno dle článku 107, Francie informovala výbor CHMP o svém nejnovějším pozastavení rozhodnutí o registraci ve Francii tak, aby výbor mohl vypracovat své stanovisko týkající se otázky, zda mají být rozhodnutí o registraci pro výrobky obsahující buflomedil v Evropské unii zachována, změněna, pozastavena nebo stažena.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP zvážil dříve provedená vyhodnocení přínosů a rizik, včetně hodnocení provedeného v letech 2010–2011 ve Francii, a rovněž informace vyžádané od společností dodávajících přípravky obsahující buflomedil na trh v rámci Evropské unie. Jednalo se rovněž o údaje z klinických studií s buflomedilem, z dozoru po uvedení přípravku na trh a z publikované literatury i údaje z toxikologických kontrolních center v Evropě týkající se případů závažné otravy buflomedilem.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP konstatoval u pacientů riziko závažných neurologických a srdečních nežádoucích účinků při běžném používání buflomedilu z důvodu malého rozdílu mezi léčebnou dávkou a dávkou, která může způsobit poškození u starších pacientů nebo osob s určitými onemocněními, která jsou u pacientů s PAOD častá, např. s ledvinovými potížemi. I přes opatření zavedená regulačními úřady za účelem minimalizace rizik byly dále hlášeny závažné nežádoucí účinky. Výbor CHMP také konstatoval, že u léčivého přípravku byl prokázán pouze omezený přínos pro pacienty, měřený s ohledem na délku chůze, a že studie měly rovněž řadu metodologických nedostatků.

Na základě vyhodnocení dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících buflomedil nepřevyšují jejich rizika, a proto doporučil, aby byla rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky obsahující buflomedil v rámci Evropské unie pozastavena.

Jaká jsou doporučení pro pacienty a předepisující lékaře?

- Lékaři by měli přestat předepisovat buflomedil a měli by zvážit alternativní léčebné možnosti. Patří k nim zvládnání dalších zdravotních problémů, které mohou zvýšit riziko PAOD, např. diabetu, vysoké hladiny cholesterolu, vysokého krevního tlaku i kouření.
- Pacienti, kteří v současnosti užívají přípravky obsahující buflomedil, by se měli obrátit na svého lékaře, který posoudí jejich léčbu.
- V případě jakýchkoli otázek by se pacienti měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí dne 13. února 2012.