

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Aussetzung des Inverkehrbringens und der Anwendung der Arzneimittel**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Buflomedil ist ein  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenolytikum mit vasoaktiven und hämorrheologischen Eigenschaften, das sowohl die mikrozirkuläre Durchblutung als auch die Gewebeoxygenation verbessert. Arzneimittel, die Buflomedil enthalten, sind in 12 EU-Ländern nach nationalen Verfahren zugelassen und in Verkehr und wurden erstmals 1974 in Frankreich genehmigt. Buflomedil ist derzeit in Frankreich für die Behandlung von „Symptomen der symptomatischen peripheren Verschlusskrankheit (pAVK im Stadium II)“ zugelassen. Die zugelassene Tageshöchstdosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 600 mg und für Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung 300 mg. Die Anwendung von Buflomedil gemäß diesen Bedingungen gilt als Anwendung unter normalen Anwendungsbedingungen.

Frankreich hatte zuvor im Anschluss an Berichte über neurologische und kardiale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Anwendung von Buflomedil zwei Pharmakovilanz- und Toxikovigilanzuntersuchungen durchgeführt. In diesen Untersuchungen erwiesen sich die gemeldeten neurologischen SUE hauptsächlich als Krampfanfälle, Myoklonie und Status epilepticus, während es sich bei den kardialen SUE hauptsächlich um Tachykardie, Hypotonie, ventrikuläre Rhythmusstörungen und Herzstillstand handelte. Im Anschluss an diese Untersuchungen traf Frankreich eine Reihe von nationalen regulatorischen Maßnahmen, um das Risiko für Buflomedil-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu minimieren. Nachdem im Dezember 2010 in Frankreich eine weitere Nutzen-Risiko-Beurteilung für Buflomedil durchgeführt wurde, setzte die nationale zuständige Behörde Frankreichs sämtliche Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Buflomedil enthaltende Arzneimittel aus. Demzufolge wurde automatisch ein Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung eingeleitet. Das Verfahren begann während der Sitzung des CHMP im Februar 2011.

### Diskussion zur Sicherheit

Der CHMP nahm eine Überprüfung der französischen EudraVigilance-Daten zur Auswertung von Spontanberichten in Verbindung mit Behandlungen mit Buflomedil zur Kenntnis, um Fälle zu ermitteln, in denen kardiale und neurologische Reaktionen unter normalen therapeutischen Dosen (d. h. maximal 600 mg pro Tag für die orale Tablettenformulierung) auftraten. Der CHMP berücksichtigte zudem eine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte Überprüfung der Datenbank für Einzelfall-Sicherheitsberichte (ICSR) zur Ermittlung von Fällen kardiologischer oder neurologischer unerwünschter Ereignisse unter normalen Anwendungsbedingungen, d. h. von Fällen, in denen die Dosis nicht über der Tageshöchstdosis von 600 mg lag, Fällen einer versehentlichen Überdosis oder Fällen, die Patienten mit einer bekannten Nierenfunktionsstörung mit erforderlicher Doseinstellung umfassen. Der CHMP untersuchte auch eine Überprüfung sämtlicher verfügbarer Einzelfall-Sicherheitsdaten bezüglich Buflomedil, die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Grundlage von Post-Marketing-Sicherheitsdaten aus der weltweiten Sicherheitsdatenbank von Abbott Laboratories und der Sicherheitsdatenbank von Amdipharm, veröffentlichter medizinischer Literatur (weltweit) und einer Reihe anderer Quellen, einschließlich der Toxikologie-/Vergiftungszentralen und der Aufsichtsbehörden durchgeführt wurde.

#### *Schwerwiegende kardiovaskuläre und neurologische unerwünschte Ereignisse unter normalen Anwendungsbedingungen*

Bei der EudraVigilance-Prüfung wurden 74 Fälle von Buflomedil-assoziierten unerwünschten Ereignissen ermittelt, von denen in insgesamt 35 Fällen kardiale und in 39 Fällen neurologische unerwünschte Ereignisse erfasst wurden. Von diesen Fällen wurden insgesamt 12 Fälle ermittelt, in denen die Patienten innerhalb der maximalen therapeutischen Breite (d. h. bis zu 600 mg täglich) von Buflomedil behandelt wurden. Es gab 6 Fälle von kardiovaskulären und 6 Fälle von neurologischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Obwohl die 12 Fälle kompliziert waren, da sie klinischen Bedingungen und anderen Begleitmedikationen unterlagen, wurden sie vom CHMP zur Bestätigung des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Anwendung von Buflomedil unter normalen Anwendungsbedingungen berücksichtigt.

Bei der Überprüfung der ICSR-Datenbank durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen konnten 33 Fälle mit einer Tageshöchstdosis von 600 mg ermittelt werden. Aus diesen ließen sich insgesamt 21 Fälle mit neurologischen unerwünschten Ereignissen abrufen. Bei einem Patienten traten nach einer gleichzeitigen Einnahme von zwei 300 mg-Tabletten anstelle von

zwei Tabletten BID Krampfanfälle auf. Der CHMP vertrat die Ansicht, dass diese Daten die Buflomedil-assoziierten Risiken im Hinblick auf die enge therapeutische Breite von Buflomedil aufzeigten. Darüber hinaus ließen sich 32 kardiologische unerwünschte Ereignisse abrufen, wobei Tachykardie, Hypertonie, Hitzewallungen und Hypotonie die häufigsten Reaktionen waren.

#### *Schwerwiegende kardiovaskuläre und neurologische unerwünschte Ereignisse bei älteren Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung*

Bei der Überprüfung der ICSR-Datenbank durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen konnten 5 Fälle mit bekannter Dosierung ermittelt werden, die bei älteren Patienten auftraten, für die eine Dosiseinstellung erforderlich war. Bei den berichteten UAW handelte es sich hauptsächlich um schwerwiegende neurologische und kardiovaskuläre UAW. Neben diesen 5 Fällen wurden zwei weitere Fälle in Verbindung mit einer Nierenfunktionsstörung berichtet, bei denen die Dosis unbekannt war. Darüber hinaus ließen sich bei einer Überprüfung sämtlicher verfügbarer Einzelfallsicherheitsdaten in Verbindung mit Buflomedil 28 Fälle einer Überdosis bei älteren Patienten finden (über 65 Jahre). In 70 % der Fälle war die von den Patienten eingenommene Dosis von Buflomedil aufgrund einer vorliegenden Nierenfunktionsstörung ungeeignet. Der CHMP nahm auch die beiden französischen Pharmakovigilanz-Untersuchungen zur Kenntnis, die den Zeitraum von 1998 bis 2044 und 2006 bis 2009 decken. In diesen wurde von 188 beziehungsweise 26 Patienten berichtet, bei denen unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren. Das Durchschnittsalter betrug 70,2 beziehungsweise 71,6 Jahre.

#### *Sicherheit der injizierbaren Formulierungen von Buflomedil*

Der CHMP führte zudem eine gesonderte Sicherheitsbeurteilung für die parenteralen Formulierungen von Buflomedil durch, die im Krankenhaus für die Behandlung von schwerer chronischer Ischämie der unteren Extremitäten angewendet werden. Der CHMP nahm zudem zur Kenntnis, dass von den 24 berichteten Fällen (etwa 5 % aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in der Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst waren) die Mehrzahl (13 von 24) Fälle einer versehentlichen Überdosis darstellten. Unter Anerkennung des iatrogenen Charakters der berichteten Fälle ist der CHMP der Ansicht, dass diese Fälle untermauernde Belege für die kardiovaskulären und neurologischen Risiken von Buflomedil liefern, zumal die unerwünschten Ereignisse bei Patienten festgestellt wurden, denen die Tagesdosis zweimal verabreicht worden war, was darauf hindeutet, dass die Risiken mit Überdosen relativ geringen Ausmaßes verbunden sind. Gemäß der genehmigten Indikation wird die injizierbare Formulierung von Buflomedil zur Einleitung einer pAVK-Behandlung angewendet, auf die eine Umstellung auf eine orale Therapie folgen muss. Demzufolge setzte der CHMP bei der Behandlung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Buflomedil unter normalen Anwendungsbedingungen eine Umstellung auf orale Formulierungen voraus und ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von injizierbarem Buflomedil im Rahmen der Gesamterörterung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses beachtet werden muss.

#### *Gesamtschlussfolgerungen über die Sicherheit*

Zusammenfassend gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Anwendung von Buflomedil mit einer Reihe von schwerwiegenden kardiologischen (hauptsächlich Tachykardie, Hypotonie, ventrikuläre Rhythmusstörungen und Herzstillstand) und neurologischen (hauptsächlich Krampfanfälle, Myoklonie und Status epilepticus) unerwünschten Ereignissen verbunden ist, die unter normalen Anwendungsbedingungen und insbesondere bei älteren Patienten auftreten, die in erster Linie die Patientenpopulation darstellen, auf die sich die genehmigte Indikation bezieht. Diese Risiken werden durch die Tatsache verstärkt, dass Buflomedil ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite ist und die Behandlung mit Buflomedil eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion erfordert. Wird die Dosisanpassung nicht richtig durchgeführt, führt dies zu einer schweren und lebensbedrohenden Toxizität. Dies ist besonders bedenklich, weil Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit aufgrund der Art ihrer Erkrankung naturgemäß mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden.

#### **Maßnahmen zur Risikominimierung**

Im Nachgang zu einer europäischen PSUR-Bewertung und einer kompletten Nutzen-Risiko-Bewertung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Januar 2010 abgeschlossen wurden, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Reihe von Maßnahmen vor, um die vorliegenden Bedenken auszuräumen. Diverse, zuvor überall in der EU registrierte Indikationen wurden gelöscht, und die Indikation wurde auf die *symptomatische Behandlung der chronischen peripheren vaskulären Verschlusskrankheit (Stadium 2) (Claudicatio*

*intermittens*) eingeschränkt und somit in Einklang mit der französischen Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale gebracht. Es wurde auch die Notwendigkeit zur Überprüfung der Nierenfunktion mit aufgenommen. Der CHMP bestätigte, dass Änderungen zur Ausführung der europäischen Harmonisierung der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale in einigen Ländern noch immer im Gang sind, wies aber daraufhin, dass der von Amdipharm im Mai 2010 vorgeschlagene Risikomanagementplan größtenteils identisch mit den in Frankreich bereits umgesetzten Risikomanagementplänen ist. Der CHMP nahm zudem die Pharmakovigilanz- und Toxikovigilanzdaten zur Kenntnis, die trotz der Umsetzung der Risikomanagementpläne 2006 in Frankreich keine Verbesserung des Sicherheitsprofils von Buflomedil aufzeigten, während stattdessen im Vergleich zu dem zuvor überwachten Zeitraum ein zweifacher Anstieg des unsachgemäßen Gebrauchs zu beobachten war. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass sich aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen den vorgeschlagenen und den in Frankreich umgesetzten Risikomanagementplänen trotz der fehlenden Umsetzung in allen Mitgliedstaaten Rückschlüsse über die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Risikomanagementpläne ziehen lassen und dass diese Maßnahmen unangemessen sind, um das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit Buflomedil zu verhindern.

#### *Empirische Thales-Studie zum Arzneimittelgebrauch*

Der CHMP nahm zudem die Ergebnisse der empirischen Thales-Studie zum Arzneimittelgebrauch zur Kenntnis, in die 300 000 Patienten einbezogen waren und die zur Bewertung der Auswirkung der in Frankreich umgesetzten Risikomanagementpläne auf die Verschreibungsmuster durchgeführt wurde. In der Studie wurde ein Referenzzeitraum von 6 Monaten vor der französischen Bewertung mit zwei sechsmonatigen Untersuchungszeiträumen nach der Umsetzung der resultierenden Risikomanagementpläne und der Verteilung einer Information für Fachkreise (DHPC) verglichen. Die Studie zeigte, dass etwa 30 % der Patienten mit Nierenversagen noch immer eine zu starke Dosis erhalten, wenngleich gegenüber den 75 % vor der Verteilung der Information für Fachkreise ein Rückgang festgestellt werden konnte. Der CHMP vertrat die Ansicht, dass trotz dieses Rückgangs der Anteil der gefährdeten Patienten unverträglich hoch geblieben war. Darüber hinaus stellte der CHMP besorgt fest, dass entgegen den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale eine anfängliche Beurteilung der Nierenfunktion nur bei 20 % der Patienten durchgeführt wurde und eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance nur bei 17 % der Patienten vorgenommen wurde. Der CHMP gelang zu dem Schluss, dass die Auswirkung der umgesetzten Maßnahmen sehr schwach und die erwartete Auswirkung der vorgeschlagenen Maßnahmen unzulänglich für eine angemessene Bewältigung der im Zusammenhang mit Buflomedil nachgewiesenen Risiken war.

Im Anschluss an eine mündliche Erläuterung im Juli 2011 wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, weitere Maßnahmen zur Risikominimierung vorzuschlagen, und gefragt, ob eine begrenzte Population identifiziert werden könnte. Der CHMP nahm die vorgeschlagenen zusätzlichen Änderungen der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale zur Kenntnis, mit denen die Population durch eine weitere Einengung der pAVK-Indikation begrenzt und die Formulierung der Gegenanzeigen bei einer schweren Nierenfunktionsstörung geändert werden soll, um die Einhaltung der Verschreibungen im Falle einer Niereninsuffizienz zu verbessern. Der CHMP nahm darüber hinaus den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, die Packungsgröße zur Minimierung der Folgen einer absichtlichen Überdosis zu reduzieren. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht die Marktrücknahme der 300 mg-Tablettenformulierung vorgeschlagen hat. Hinsichtlich des Vorschlags zu einer speziell für Buflomedil vorgesehenen Website betrachtete der CHMP es als unwahrscheinlich, dass dies das Bewusstsein der verordnenden Person signifikant verbessern werde, zumal die in Frankreich bereits implementierten Kommunikationsmittel unzureichend für eine verbesserte Einhaltung der Indikationen und der Nierenüberwachung waren. Im Hinblick auf die vorgeschlagenen zusätzlichen Pharmakovigilanzmaßnahmen war der CHMP der Auffassung, dass die Signalerfassung angesichts der Tatsache, dass die mit Buflomedil verbundenen Risiken jetzt erkannt und bestätigt worden waren, nicht mehr vorrangig ist. Nach Bewertung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen insgesamt vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass angesichts des hohen Risikos von Buflomedil insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und bei älteren Patienten, keine Maßnahmen erkannt werden konnten, mit denen die mit Buflomedil verbundenen Risiken auf ein akzeptables Maß gesenkt werden können.

#### **Kurzer Überblick über die Sicherheit und die Maßnahmen zur Risikominimierung**

Hinsichtlich der Sicherheit gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Anwendung von Buflomedil mit einer Reihe von schwerwiegenden kardiologischen (hauptsächlich Tachykardie, Hypotonie, ventrikuläre Rhythmusstörungen und Herzstillstand) und neurologischen (hauptsächlich

Krampfanfälle, Myoklonie und Status epilepticus) unerwünschten Ereignissen verbunden ist, die unter normalen Anwendungsbedingungen und insbesondere bei älteren Patienten auftreten, die in erster Linie die Patientenpopulation darstellen, auf die sich die genehmigte Indikation bezieht. Diese Risiken werden durch die Tatsache verstärkt, dass Buflomedil ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite ist und die Behandlung mit Buflomedil eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion erfordert. Wird die Dosisanpassung nicht richtig durchgeführt, führt dies zu einer schweren und lebensbedrohenden Toxizität. Dies ist besonders bedenklich, weil Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit aufgrund der Art ihrer Erkrankung naturgemäß mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden.

Bezüglich der Maßnahmen zur Risikominimierung nahm der CHMP die Vorschläge des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, betrachtete sie jedoch als wahrscheinlich unzureichend, um das Auftreten von schwerwiegenden kardialen und neurologischen unerwünschten Ereignissen unter normalen Anwendungsbedingungen zu verhindern oder die eindeutig erwiesenen Risiken einer versehentlichen Überdosierung und Nicht-Einhaltung der Nierenfunktionsüberwachung in Verbindung mit der Anwendung von Buflomedil auf ein akzeptables Maß zu senken. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass gemäß den Erfahrungen in Frankreich (einschließlich der Ergebnisse der Thales-Studie und der Veröffentlichung von Bruhat et. al) weiterhin Fälle einer Nicht-Einhaltung der empfohlenen Dosis, einer nicht durchgeführten Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und fehlender Nierenfunktionsüberwachung bestehen, die zu Fällen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen, wobei dies für ein Arzneimittel, dessen einziger Nutzen ein begrenzter Wirkungsgrad im Anwendungsbereich der peripheren Gefäßverschlusskrankheit der unteren Extremitäten nicht annehmbar ist. Da der im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 107 vorgeschlagene Risikomanagementplan (RMP) identisch mit dem 2006 in Frankreich umgesetzten Risikomanagementplan ist, vertrat der CHMP die Ansicht, dass sich trotz der fehlenden Umsetzung in allen Mitgliedstaaten Rückschlüsse über die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Risikomanagementpläne ziehen lassen.

Nach Bewertung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass angesichts des hohen Risikos von Buflomedil insbesondere bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Gefäßkrankheit und/oder Diabetes und Stoffwechselsyndrom, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten, keine angemessenen oder ausreichenden Maßnahmen erkannt werden konnten, mit denen die mit Buflomedil verbundenen Risiken auf ein akzeptables Maß gesenkt werden können.

### **Diskussion zur Wirksamkeit**

Der CHMP nahm die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Wirksamkeitsdaten, einschließlich der relativ kurz zurückliegenden großen placebokontrollierten LIMB-Studie (Limbs International Medicinal Buflomedil) zur Kenntnis. Die Ergebnisse der LIMB-Studie zeigten trotz einer Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Todesfälle) eine Tendenz zum Rückgang von Symptomen (was die symptomatische Verschlimmerung der pAVK oder Amputationen betraf) auf. Der CHMP nahm indes zur Kenntnis, dass die Untersuchung keine statistische Aussagekraft hatte und aus den Ergebnissen deshalb keine Rückschlüsse über eine statistisch signifikante Verringerung des kombinierten primären Endpunkts im Vergleich zu Placebo gezogen werden können. Insgesamt hielt der CHMP die zur Unterstützung der Wirksamkeit von Buflomedil vorgelegten klinischen Daten für begrenzt. Daher vertrat der CHMP die Auffassung, dass, obwohl die Wirksamkeit seit der Erteilung der anfänglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen weitgehend unverändert geblieben ist, das vorliegende Beweismaterial eine signifikante klinische Wirksamkeit von Buflomedil auf kardiovaskuläre Ereignisse oder auf die Gehstrecke nicht untermauert.

### **Nutzen-Risiko-Gesamtbewertung**

Hinsichtlich der Sicherheit gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Anwendung von Buflomedil mit einer Reihe von schwerwiegenden kardiologischen (hauptsächlich Tachykardie, Hypotonie, ventrikuläre Rhythmusstörungen und Herzstillstand) und neurologischen unerwünschten Ereignissen (hauptsächlich Krampfanfälle, Myoklonie und Status epilepticus) verbunden ist, die unter normalen Anwendungsbedingungen und insbesondere bei älteren Patienten auftreten, die in erster Linie die Patientenpopulation darstellen, auf die sich die genehmigte Indikation bezieht. Diese Risiken werden durch die Tatsache verstärkt, dass Buflomedil ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite ist und die Behandlung mit Buflomedil eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion erfordert. Wird die Dosisanpassung nicht richtig durchgeführt, führt dies zu einer schweren und lebensbedrohenden Toxizität. Dies ist besonders bedenklich, weil Patienten mit

peripherer arterieller Verschlusskrankheit aufgrund der Art ihrer Erkrankung naturgemäß mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden. Auch wurden die Bedenken hinsichtlich der rapiden Verschlimmerung der Nierenfunktion bei diesen Patienten die eine reguläre und häufige Überwachung erfordert, wiederholt.

Der CHMP bewertete die Auswirkung der zuvor in Frankreich umgesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung, die hauptsächlich in Änderungen der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und der Kommunikation bestanden, und nahm die vorgeschlagene Ausdehnung dieser Maßnahmen auf andere Mitgliedstaaten zur Kenntnis. Der CHMP war indes der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung wohl kaum das Auftreten von schwerwiegenden kardialen und neurologischen unerwünschten Ereignissen, die mit der Anwendung von Buflomedil verbunden sind, auf ein klinisch akzeptables Maß verringern können.

Darüber hinaus nahm der CHMP das Beweismaterial für eine begrenzte klinische Wirksamkeit von Buflomedil zur Kenntnis, wie diese in jüngsten klinischen Prüfungen gezeigt wurde.

Abschließend war der CHMP unter Berücksichtigung der schwerwiegenden kardialen und neurologischen unerwünschten Ereignisse, die mit der Anwendung von Buflomedil enthaltenden Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen verbunden sind, des Beweises für eine begrenzte klinische Wirksamkeit, die die mit der Anwendung von Buflomedil verbundenen Risiken nicht ausgleichen kann und der bestehenden Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln unter normalen Anwendungsbedingungen nicht positiv ist.

### **Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte, dass eine Reihe schwerwiegender kardialer und neurologischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Buflomedil unter normalen Bedingungen, insbesondere bei älteren Patienten gemeldet wurde.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass in diesem Zusammenhang die enge therapeutische Breite von Buflomedil äußerst bedenklich ist, weil Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die mit Buflomedil behandelt wurden, aufgrund der Art ihrer Erkrankung naturgemäß mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden.
- Der Ausschuss ließ Bedenken hinsichtlich der rapiden Verschlimmerung der Nierenfunktion bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die eine reguläre und häufige Überwachung erfordert, aufkommen.
- Der Ausschuss war auf Grundlage der Bewertung der Auswirkung von Maßnahmen zur Risikominimierung, die in einigen Mitgliedstaaten bereits umgesetzt worden sind, und der veröffentlichten Literatur der Ansicht, dass die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung die Risiken schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nicht hinreichend auf ein klinisch akzeptables Maß senken können.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Buflomedil enthaltende Arzneimittel nur eine begrenzte klinische Wirksamkeit in der symptomatischen Behandlung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit gezeigt haben.
- Daher gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass in Anbetracht der verfügbaren Daten die Risiken für schwerwiegende kardiale und neurologische unerwünschte Ereignisse, die mit der Anwendung von Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verbunden sind, gegenüber dem begrenzten Nutzen überwiegen.
- Der Ausschuss war daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln unter normalen Anwendungsbedingungen nicht positiv ist.

Demzufolge empfahl der CHMP der Europäischen Kommission die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von den in Anhang I des Gutachtens angeführten Buflomedil enthaltenden Arzneimitteln in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten. Dieses Gutachten ersetzt das am 4. Juli 2011 angenommene Gutachten über vorläufige Maßnahmen.

Für die Aufhebung der Aussetzung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aussagekräftige Daten für die Identifizierung einer Population vorlegen, für die der Nutzen von Buflomedil eindeutig gegenüber den nachgewiesenen Risiken überwiegt.