

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de la comercialización y el uso de los medicamentos presentados por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen buflomedil (ver Anexo I)

El buflomedil es un agente adrenolítico α_1 y α_2 con propiedades vasoactivas y hemorreológicas que mejora la circulación sanguínea en la microvasculatura así como la oxigenación tisular. Los medicamentos que contienen buflomedil están autorizados y se han comercializado en 12 países de la UE mediante procedimientos nacionales y se autorizaron por primera vez en Francia en 1974. El buflomedil está actualmente autorizado en Francia para el tratamiento de "los síntomas de la arteriopatía oclusiva periférica (AOP en estadio II) sintomática". La dosis máxima diaria autorizada en pacientes con función renal normal es de 600 mg, y de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal. El uso de buflomedil en estas condiciones se considera realizado en las condiciones de uso normales.

En Francia se habían realizado anteriormente dos estudios de investigación de farmacovigilancia y toxicovigilancia a raíz de la comunicación de acontecimientos adversos graves (AAG) cardíacos y neurológicos asociados al uso de buflomedil. En estos estudios, los AAG neurológicos notificados eran esencialmente los siguientes: convulsiones, mioclonía y estado epiléptico, mientras que los AAG cardíacos consistieron principalmente en taquicardia, hipotensión, alteraciones del ritmo ventricular y paro cardíaco. Tras estos estudios, Francia adoptó una serie de medidas reglamentarias nacionales para reducir al mínimo el riesgo de acontecimientos adversos asociados al buflomedil. En diciembre de 2010 se llevó a cabo en Francia una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos del buflomedil, a raíz de la cual la autoridad nacional francesa competente suspendió todas las autorizaciones de comercialización en Francia para los productos que contenían buflomedil. Como consecuencia, se inició automáticamente un procedimiento de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. Dicho procedimiento se inició durante la reunión del CHMP de febrero de 2011.

Debate sobre la seguridad

El CHMP tuvo en cuenta una revisión de los datos de EudraVigilance en Francia que analizaba las notificaciones espontáneas asociadas al tratamiento con buflomedil, para identificar casos en los que se habían producido reacciones cardíacas y neurológicas con dosis terapéuticas normales (es decir, un máximo de 600 mg diarios para la formulación oral en comprimidos). El CHMP analizó también una revisión de la base de datos de informes de seguridad de casos individuales (ICSR) llevada a cabo por el TAC, para identificar casos de acontecimientos adversos de índole cardíaca o neurológica en las condiciones de uso normales, es decir, en casos en los que la dosis no superó el máximo diario de 600 mg, casos con sobredosis accidentales o casos en pacientes con insuficiencia renal conocida que requerían ajuste de la dosis. El CHMP examinó también una revisión de todos los datos de seguridad de casos individuales disponibles relacionados con el buflomedil, llevada a cabo por el TAC, basada en los datos de seguridad posteriores a la comercialización procedentes de la base de datos de seguridad global de Abbott Laboratories y de la base de datos de seguridad de Amdipharm, de la bibliografía médica (mundial) y de varias otras fuentes, entre ellas centros de control de toxicología/venenos y autoridades sanitarias.

Acontecimientos adversos cardiovasculares y neurológicos graves en las condiciones de uso normales

La revisión de la base de datos EudraVigilance identificó 74 casos de acontecimientos adversos asociados al buflomedil, 35 de los cuales fueron cardíacos y 39 neurológicos. De estos casos, se identificó un total de 12 en los cuales los pacientes habían sido tratados en el intervalo terapéutico máximo del buflomedil (es decir, hasta 600 mg diarios). Hubo 12 casos de acontecimientos adversos graves, 6 de ellos cardiovasculares y 6 neurológicos. Aunque los 12 casos tenían complicaciones por trastornos clínicos subyacentes y otros medicamentos concurrentes, el CHMP consideró que confirmaban el riesgo de acontecimientos adversos graves que se asocia al uso de buflomedil en las condiciones de uso normales.

La revisión de la base de datos de ICSR por parte del TAC identificó 33 casos en los que se utilizó una dosis máxima diaria de 600 mg. De ellos se recuperaron un total de 21 casos de acontecimientos neurológicos adversos. Un paciente experimentó convulsiones después de tomar dos comprimidos de 300 mg al mismo tiempo en lugar de un comprimido cada 12 horas. El CHMP consideró que estos datos mostraban los riesgos que se asocian al buflomedil en vista de su estrecho margen terapéutico. Además, se recuperaron 32 acontecimientos adversos cardíacos; las reacciones más frecuentes fueron taquicardia, hipertensión, sofocos e hipotensión.

Acontecimientos adversos graves cardiovasculares y neurológicos en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal

La revisión de la base de datos de ICSR por parte del TAC identificó 5 casos con dosis conocida en pacientes ancianos que requirieron ajuste de la dosis. Las RA registradas se referían principalmente a RA neurológicas y cardiovasculares graves. Además de estos 5 casos, se identificaron dos casos más relacionados con insuficiencia renal, cuya dosis era desconocida. Además, la revisión de todos los datos de seguridad de casos individuales disponibles relacionados con el buflomedil identificó 28 casos de sobredosis en pacientes ancianos (mayores de 65 años). En el 70 % de los casos, la dosis de buflomedil recibida por los pacientes era inadecuada debido a una insuficiencia renal subyacente. El CHMP tuvo en cuenta también los dos estudios de farmacovigilancia de Francia que cubrían los períodos 1998 a 2004 y 2006 a 2009. Estos informaron 188 y 26 pacientes, respectivamente, que experimentaron AA. La media de edad era de 70,2 y 71,6 años, respectivamente.

Seguridad de las formulaciones inyectables de buflomedil

El CHMP llevó a cabo también una evaluación independiente de la seguridad de las formulaciones parenterales de buflomedil, que se utilizan en el entorno hospitalario para el tratamiento de la isquemia crónica grave de las extremidades inferiores. El CHMP constató que de los 24 casos registrados (aproximadamente el 5 % de todas las reacciones adversas registradas en la base de datos del TAC), la mayoría (13 de 24) eran casos de sobredosis accidental. Sin dejar de reconocer la naturaleza iatrógena de los casos registrados, el CHMP consideró que estos casos aportaban pruebas en apoyo de los riesgos cardiovasculares y neurológicos del buflomedil, ya que se observaron acontecimientos adversos en pacientes a quienes se administró el doble de la dosis diaria, lo que indica que los riesgos se asocian con sobredosis de relativamente poca magnitud. Según la indicación autorizada, la formulación inyectable de buflomedil se utiliza para iniciar el tratamiento contra la AOP, que debe continuar con un cambio al tratamiento oral. En consecuencia, al plantearse los riesgos y beneficios del buflomedil en las condiciones de uso normales, el CHMP dio por supuesto un cambio a formulaciones orales y por tanto consideró que la relación riesgo/beneficio del buflomedil inyectable debe contemplarse en el contexto del debate general de los riesgos y beneficios del buflomedil.

Conclusiones generales sobre la seguridad

En resumen, el CHMP concluyó que el uso de buflomedil se asocia a una serie de acontecimientos adversos cardíacos graves (sobre todo taquicardia, hipotensión, alteraciones del ritmo ventricular y paro cardíaco) y neurológicos (fundamentalmente convulsiones, mioclonía y estado epiléptico), que se producen en las condiciones de uso normales, en especial en pacientes ancianos, que constituyen predominantemente la población de pacientes relevante para la indicación autorizada. Los riesgos se agravan por el hecho de que el buflomedil es una sustancia que presenta un estrecho índice terapéutico y de que el tratamiento con buflomedil requiere el ajuste de la dosis para adaptarla a la función renal. Si la adaptación de la dosis no se hace correctamente, puede ocasionar reacciones adversas graves potencialmente mortales. Esto suscita un problema especial, ya que los pacientes con arteriopatía periférica son proclives de por sí a experimentar una disminución de la función renal debido a la naturaleza de su enfermedad.

Medidas de minimización de riesgos

Tras una evaluación de IPS europea y una evaluación completa de riesgos y beneficios realizada por el TAC en enero de 2010, este propuso una serie de medidas para abordar los problemas identificados. Se eliminaron varias indicaciones registradas anteriormente en toda la UE y se restringió la indicación al *Tratamiento sintomático de la arteriopatía periférica crónica (en estadio 2, claudicación intermitente)*, para equipararla al RCP de Francia. Se introdujo también la necesidad de considerar la función renal. El CHMP reconoció que las modificaciones para implantar la armonización europea del RCP todavía están en curso en algunos países, pero constató que el PGR propuesto por Amdipharm en mayo de 2010 era equivalente en buena medida a los PGR ya implantados en Francia. El CHMP también tuvo en cuenta los datos de farmacovigilancia y toxicovigilancia, que no muestran mejora alguna del perfil de seguridad del buflomedil a pesar de la implantación del PGR en Francia en 2006; en cambio, se observó una duplicación del uso indebido en comparación con el período anterior. El CHMP concluyó que, debido a la similitud entre las MMR propuestas y las implantadas en Francia, se puede colegir la efectividad de las MMR propuestas, pese a la falta de implantación en todos los Estados miembros, y que estas medidas son inadecuadas para prevenir la incidencia de acontecimientos adversos graves con el buflomedil.

El CHMP tuvo en cuenta también los resultados del estudio de observación Thalès sobre el consumo de fármacos, que incluyó a 300 000 pacientes y se llevó a cabo para evaluar la repercusión de las MMR implantadas en Francia sobre los patrones de prescripción. En el estudio se comparó un período de referencia de 6 meses antes de la evaluación de 2006 en Francia con dos períodos de evaluación de 6 meses tras la implantación de las MMR resultantes y la distribución de una CDPS. El estudio mostró que aproximadamente el 30 % de los pacientes con insuficiencia renal seguían recibiendo una dosis excesiva, aunque se constató que la cifra había disminuido desde el 75 % anterior a la CDPS. El CHMP consideró que, a pesar de esta reducción, el porcentaje de pacientes en riesgo seguía siendo inaceptablemente elevado. Además, el CHMP observó con inquietud que solo se llevaba a cabo una evaluación inicial de la función renal en el 20 % de los pacientes y que solo se realizaban determinaciones de la depuración de creatinina en el 17 % de los pacientes, a pesar de las recomendaciones del RCP. El CHMP concluyó que la repercusión de las medidas implantadas era muy escasa y que la repercusión esperada de las medidas propuestas era insuficiente para abordar adecuadamente los riesgos constatados que se observaron con el buflomedil.

Tras una alegación verbal celebrada en julio de 2011, se solicitó al TAC que propusiera medidas adicionales de minimización de riesgos y se le preguntó si se podía identificar una población restringida. El CHMP tuvo en cuenta las revisiones adicionales del RCP propuestas, para restringir la población mediante una reducción adicional de la indicación de AOP y revisando la redacción de la contraindicación en la insuficiencia renal grave para mejorar el cumplimiento de la prescripción en caso de insuficiencia renal. El CHMP tomó nota también de la propuesta del TAC para reducir el tamaño del envase, con el fin de minimizar las consecuencias de una sobredosis intencionada. El CHMP advirtió que el TAC no propuso retirar la formulación en comprimidos de 300 mg. El CHMP consideró que era improbable que la propuesta de un sitio web dedicado al buflomedil sirviera para aumentar de forma significativa el conocimiento de los facultativos, ya que los instrumentos de comunicación anteriores ya implantados en Francia eran insuficientes para mejorar el cumplimiento de las indicaciones y el control renal. En cuando a las actividades de farmacovigilancia complementarias propuestas, el CHMP consideró que la detección de señales ya no es una prioridad, dado que los riesgos que se asocian al buflomedil están ahora constatados y confirmados. Habiendo evaluado la totalidad de las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC, el CHMP concluyó que, dado el elevado riesgo del buflomedil, especialmente en pacientes con disfunción renal y en pacientes ancianos, no se podían identificar medidas para reducir a un nivel aceptable los riesgos que se asocian al buflomedil.

Resumen general sobre la seguridad y sobre las medidas de minimización de riesgos

En cuanto a la seguridad, el CHMP concluyó que el uso de buflomedil se asocia a una serie de acontecimientos adversos cardíacos graves (sobre todo taquicardia, hipotensión, alteraciones del ritmo ventricular y paro cardíaco) y neurológicos (fundamentalmente convulsiones, mioclonía y estado epiléptico), que se producen en las condiciones de uso normales, en especial en pacientes ancianos, que constituyen predominantemente la población de pacientes relevante para la indicación autorizada. Los riesgos se agravan por el hecho de que el buflomedil es una sustancia que presenta un estrecho índice terapéutico y de que el tratamiento con buflomedil requiere el ajuste de la dosis para adaptarla a la función renal. Si la adaptación de la dosis no se hace correctamente, puede ocasionar reacciones adversas graves potencialmente mortales. Esto suscita un problema especial, ya que los pacientes con arteriopatía periférica son proclives de por sí a experimentar una disminución de la función renal debido a la naturaleza de su enfermedad.

En cuanto a las medidas de minimización de riesgos, el CHMP tomó nota de las propuestas del TAC, pero consideró improbable que bastasen para prevenir la incidencia de acontecimientos adversos cardíacos y neurológicos graves en las condiciones de uso normales ni para reducir a un nivel aceptable los riesgos constatados de sobredosis accidentales e incumplimiento del control de la función renal que se asocian al uso de buflomedil. El CHMP constató que, según la experiencia francesa (incluyendo los resultados del estudio Thalès y la publicación de Bruhat *et al.*), persisten los casos de incumplimiento de la dosis recomendada, falta de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y falta de control de la función renal, que provocan acontecimientos adversos graves, lo cual es inaceptable para un producto cuyo único beneficio es un nivel de eficacia limitado en la indicación de arteriopatía periférica de los miembros inferiores. Dado que el plan de gestión de riesgos (PGR) propuesto en el ámbito de este procedimiento conforme al artículo 107 es equivalente al PGR francés implantado en 2006, el CHMP consideró por tanto que se puede colegir la efectividad de las MMR propuestas, pese a la falta de implantación en todos los Estados miembros.

Habiendo evaluado las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC, el CHMP concluyó que, dado el elevado riesgo del buflomedil, en especial en pacientes con vasculopatía avanzada o diabéticos y con síndrome metabólico, en pacientes con disfunción renal y en pacientes ancianos, no se podían identificar medidas adecuadas ni suficientes para reducir a un nivel aceptable los riesgos asociados al buflomedil.

Debate sobre la eficacia

El CHMP tuvo en cuenta los datos de eficacia presentados por el TAC, entre ellos el estudio LIMB (buflomedil medicinal internacional en las extremidades), un estudio extenso controlado con placebo, relativamente reciente. En cuanto al estudio LIMB, los resultados indicaron una tendencia a la disminución de los síntomas (deterioro sintomático de la AOP, amputaciones), aunque hubo un aumento de los episodios cardiovasculares (IM, ictus, muertes CV). Sin embargo, el CHMP apreció que el análisis no demostraba significación estadística y que los resultados no permitían, por tanto, concluir una reducción estadísticamente significativa del criterio principal de valoración combinado en comparación con el placebo. En conjunto, el CHMP consideró que los datos clínicos presentados en apoyo de la eficacia del buflomedil eran limitados. En consecuencia, aunque la eficacia permanece en gran medida sin cambios desde la concesión de la AC inicial, el CHMP consideró que las pruebas disponibles no respaldan una eficacia clínica significativa del buflomedil en los episodios cardiovasculares y en la distancia caminada.

Evaluación general de riesgos y beneficios

En cuanto a la seguridad, el CHMP concluyó que el uso de buflomedil se asocia a una serie de acontecimientos adversos cardíacos graves (sobre todo taquicardia, hipotensión, alteraciones del ritmo ventricular y paro cardíaco) y neurológicos (fundamentalmente convulsiones, mioclonía y estado epiléptico), que se producen en las condiciones de uso normales, en especial en pacientes ancianos, que constituyen predominantemente la población de pacientes relevante para la indicación autorizada. Los riesgos se agravan por el hecho de que el buflomedil es una sustancia que presenta un estrecho índice terapéutico y de que el tratamiento con buflomedil requiere el ajuste de la dosis para adaptarla a la función renal. Si la adaptación de la dosis no se hace correctamente, puede ocasionar reacciones adversas graves potencialmente mortales. Esto suscita un problema especial, ya que los pacientes con arteriopatía periférica son proclives de por sí a experimentar una disminución de la función renal debido a la naturaleza de su enfermedad. Se reiteró también la preocupación por el rápido deterioro de la función renal de estos pacientes, que requiere un control sistemático y frecuente.

El CHMP evaluó la repercusión de las medidas de minimización de riesgos implantadas anteriormente en Francia, que consistieron principalmente en revisiones del RCP y comunicaciones, y tomó nota de la extensión propuesta de estas medidas a otros Estados miembros. No obstante, el CHMP consideró improbable que las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC bastasen para reducir a un nivel clínicamente aceptable los acontecimientos adversos cardíacos y neurológicos graves que se asocian al uso de buflomedil.

Además, el CHMP apreció las pruebas de la eficacia clínica limitada del buflomedil, demostrada en ensayos clínicos recientes.

En resumen, teniendo en cuenta los acontecimientos adversos cardíacos y neurológicos graves asociados al uso de medicamentos que contienen buflomedil en las condiciones de uso normales, las pruebas de una eficacia clínica limitada que es insuficiente para compensar los riesgos que se asocian al uso de buflomedil y la inquietud que inspira la efectividad de las medidas de minimización de riesgos, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen buflomedil no es positiva en las condiciones de uso normales.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité constató que se ha notificado una serie de acontecimientos adversos cardíacos y neurológicos graves ligados al uso de buflomedil en las condiciones de uso normales, particularmente en pacientes ancianos.
- El Comité consideró que en este sentido, el estrecho índice terapéutico del buflomedil supone un motivo de inquietud importante, ya que los pacientes con arteriopatía periférica tratados con buflomedil son proclives de por sí a experimentar una disminución de la función renal debido a la naturaleza de su enfermedad.

- El Comité planteó su preocupación por el rápido deterioro de la función renal de los pacientes con arteriopatía periférica, que requiere un control sistemático y frecuente.
- El Comité consideró, basándose en la evaluación de la repercusión de las medidas de minimización de riesgos ya implantadas en algunos Estados miembros y en la bibliografía publicada, que las medidas de minimización de riesgos propuestas por el titular de la autorización de comercialización no podrían reducir adecuadamente el riesgo de acontecimientos adversos graves a un nivel clínicamente aceptable.
- El Comité consideró que los medicamentos que contienen buflomedil mostraron solo una eficacia clínica limitada en el tratamiento sintomático de la arteriopatía periférica crónica.
- El Comité concluyó por tanto, a la luz de la información disponible, que el riesgo de acontecimientos adversos cardíacos y neurológicos graves asociados al uso de medicamentos que contienen buflomedil en el tratamiento sintomático de la arteriopatía periférica crónica, en las condiciones de uso normales, es superior a su beneficio limitado.
- El Comité consideró por tanto que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen buflomedil no es positiva en las condiciones de uso normales.

En consecuencia, el CHMP recomendó a la Comisión Europea la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen buflomedil citados en el Anexo I del dictamen en todos los Estados miembros interesados de la UE. Este dictamen sustituye al dictamen sobre medidas provisionales adoptado el 4 de julio de 2011.

Para levantar la suspensión, los titulares de la autorización de comercialización deberán presentar datos convincentes para identificar una población en la que los beneficios del buflomedil superen ampliamente sus riesgos constatados (ver Anexo III),