

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão da autorização de introdução no mercado e utilização dos produtos apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo das conclusões científicas relativas aos fármacos que contêm buflomedil (ver Anexo I)

O buflomedil é um agente adrenolítico α_1 e α_2 com propriedades vasoactivas e hemorreológicas, que melhora o fluxo sanguíneo na microcirculação bem como a oxigenação tecidual. Os fármacos que contêm buflomedil são autorizados e comercializados em 12 Estados-Membros em conformidade com os procedimentos nacionais, tendo obtido a primeira autorização de introdução no mercado em 1974, em França. Actualmente, o buflomedil está aprovado em França para o tratamento dos «sintomas da doença oclusiva das artérias periféricas (DOAP de fase II) sintomática». A dose diária máxima aprovada nos doentes com função renal normal é de 600 mg e de 300 mg nos doentes com compromisso renal. A utilização do buflomedil de acordo com estas condições é considerada como realizada em condições de utilização normais.

A França realizou previamente dois estudos de farmacovigilância e toxicovigilância após notificações de acontecimentos adversos graves (AAG) a nível do sistema nervoso e do coração associados à utilização do buflomedil. Nesses estudos, os AAG sobre o sistema nervoso notificados manifestaram-se essencialmente através de convulsões, mioclonias e ataques epilépticos, ao passo que os AAG cardíacos consistiram sobretudo em taquicardia, hipotensão, perturbações do ritmo ventricular e paragem cardíaca. No seguimento destes inquéritos, a França adoptou uma série de acções regulamentares nacionais com o propósito de minimizar o risco de acontecimentos adversos associados ao buflomedil. Em Dezembro de 2010, foi realizada uma avaliação benefício-risco francesa adicional do buflomedil, após a qual a autoridade nacional competente de França suspendeu todas as Autorizações de Introdução no Mercado francesas para os medicamentos que continham buflomedil. Em resultado disto, foi automaticamente iniciado um procedimento nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. O procedimento teve início durante a reunião do CHMP de Fevereiro de 2011.

Discussão relativa à segurança

O CHMP tomou conhecimento de uma revisão dos dados da Eudravigilance francesa que analisou notificações espontâneas associadas ao tratamento com o buflomedil com o intuito de identificar casos nos quais as reacções cardíacas e neurológicas tinham ocorrido com doses terapêuticas normais (ou seja, um máximo de 600 mg por dia para a formulação em comprimido oral). O CHMP teve também em consideração uma revisão da base de dados das notificações de segurança de casos individuais (ICSR) efectuada pelo titular da AIM com o propósito de identificar casos de acontecimentos adversos cardiológicos ou neurológicos em condições de utilização normais, ou seja, casos em que a dose não excedeu a dose diária máxima de 600 mg, casos com sobredosagens acidentais ou casos incluindo doentes com compromisso renal conhecido que necessitam de ajuste posológico. O CHMP analisou também uma revisão de todos os dados de segurança de casos individuais relacionados com o buflomedil disponíveis, realizada pelo titular da AIM, a partir de dados de segurança pós-comercialização no mercado provenientes da base de dados de segurança global da Abbott Laboratories e da base de dados de segurança da Amdipharm, da bibliografia médica publicada (mundial) e de uma série de outras fontes, incluindo Centros de Toxicologia/Controlo Antivenenos e Autoridades Reguladoras.

Acontecimentos adversos graves cardiovasculares e neurológicos em condições de utilização normais

A revisão da EudraVigilance identificou 74 casos de acontecimentos adversos associados ao buflomedil, com um total de 35 casos relativos a acontecimentos adversos cardíacos e 39 casos relativos a acontecimentos adversos neurológicos. A partir destes casos, identificou-se um total de 12 casos nos quais os doentes foram tratados dentro do intervalo terapêutico máximo (ou seja, até 600 mg por dia) do buflomedil. Ocorreram 6 casos de acontecimentos adversos cardiovasculares e 6 casos de acontecimentos adversos neurológicos. Apesar de os 12 casos terem sofrido complicações por causa de patologias clínicas subjacentes e outras medicações concomitantes, o CHMP considerou que estes confirmavam o risco de acontecimentos adversos graves associados à utilização do buflomedil em condições de utilização normais.

A revisão efectuada pelo titular da AIM da base dados das ICSR identificou 33 casos que envolveram a utilização de uma dose diária máxima de 600 mg. Destes, foi recuperado um total de 21 casos de acontecimentos adversos neurológicos. Um doente sofreu convulsões após a toma de dois comprimidos de 300 mg ao mesmo tempo em vez de dois comprimidos duas vezes ao dia. O CHMP considerou que estes dados mostraram os riscos associados ao buflomedil tendo em conta a

sua margem terapêutica estreita. Além disso, foram recuperados 32 acontecimentos adversos cardiológicos; as reacções mais frequentes foram taquicardia, hipertensão, ruborização e hipotensão.

Acontecimentos adversos graves cardiovasculares e neurológicos em doentes idosos e doentes com compromisso renal

A revisão da base de dados das ICSR realizada pelo titular da AIM identificou 5 casos de dosagem conhecida com ocorrência em doentes idosos nos quais foi necessário um ajuste posológico. As reacções adversas medicamentosas (RAM) notificadas estiveram essencialmente relacionadas com RAM neurológicas e cardiovasculares graves. Além destes 5 casos, foram identificados mais dois casos relacionados com o compromisso renal, com dose desconhecida. Adicionalmente, a revisão de todos os dados de segurança de casos individuais disponíveis relacionados com o buflomedil identificou 28 casos de sobredosagem em doentes idosos (mais de 65 anos de idade). Em 70% dos casos, a dose do buflomedil recebida pelos doentes foi inadequada devido à insuficiência renal subjacente. O CHMP tomou também conhecimento dos dois inquéritos franceses de farmacovigilância que cobriram o período de 1998 a 2004 e de 2006 a 2009. Estes notificaram 188 e 26 doentes, respectivamente, com acontecimentos adversos (AA). A média de idades foi de 70,2 e de 71,6 anos, respectivamente.

Segurança das formulações injectáveis do buflomedil

O CHMP efectuou igualmente uma avaliação separada da segurança das formulações parentéricas do buflomedil, que são empregues no enquadramento hospitalar para o tratamento da isquemia crónica grave dos membros inferiores. O CHMP tomou conhecimento de que, dos 24 casos notificados (cerca de 5% de todas as reacções adversas medicamentosas registadas na base de dados do titular da AIM), a maioria (13 de um total de 24) consistia em casos de sobredosagem accidental. Apesar de reconhecer a natureza iatrogénica dos casos notificados, o CHMP considerou que estes casos fornecem provas que corroboram os riscos cardiovasculares e neurológicos do buflomedil, dado que os acontecimentos adversos foram observados em doentes tratados com duas vezes a posologia diária, o que sugere que os riscos estão associados a sobredosagens de magnitudes relativamente pequenas. De acordo com a indicação aprovada, a formulação injectável do buflomedil é utilizada para iniciar a terapêutica da DOAP, a ser seguida por uma mudança para a terapêutica oral. Em resultado disto, ao abordar o perfil benefício-risco do buflomedil em condições de utilização normais, o CHMP pressupôs uma mudança para as formulações orais e, por conseguinte, considerou que o perfil benefício-risco do buflomedil injectável tem de ser considerado no âmbito da discussão global do perfil benefício-risco do buflomedil.

Conclusões globais relativas à segurança

Em resumo, o CHMP concluiu que a utilização do buflomedil está associada a uma série de acontecimentos adversos graves cardiológicos (sobretudo taquicardia, hipotensão, perturbações do ritmo ventricular e paragem cardíaca) e neurológicos (sobretudo convulsões, mioclonia e ataques epilépticos) que ocorrem em condições de utilização normais, sobretudo em doentes idosos que constituem, de forma predominante, a população de doentes relevante para a indicação aprovada. Estes riscos são agravados pelo facto de o buflomedil ser uma substância com um índice terapêutico estreito e de o tratamento com o buflomedil implicar uma adaptação da dose para o ajuste à função renal. Se a adaptação da dose não for efectuada correctamente, pode causar toxicidade grave e potencialmente fatal. Esta é uma questão particularmente preocupante na medida em que os doentes com vasculopatia periférica mostram uma probabilidade inerente de apresentarem uma função renal diminuída devido à natureza da patologia.

Medidas de minimização dos riscos

Após uma avaliação do RPS europeu e de uma avaliação risco-benefício completa realizada pelo titular da AIM em Janeiro de 2010, o titular da AIM propôs uma série de medidas destinadas a solucionar as preocupações identificadas. Foram eliminadas diversas indicações previamente registadas na UE e a indicação foi restringida ao *Tratamento sintomático da doença vascular periférica crónica (fase 2) (claudicação intermitente)*, ficando em consonância com o RCM francês. A necessidade de considerar a função renal foi também introduzida. O CHMP reconheceu que as alterações para implementar a harmonização europeia do RCM estão ainda em curso em alguns países, mas tomou conhecimento de que o PGR proposto pela Amdipharm em Maio de 2010 era, em grande medida, equivalente aos PGR já implementados em França. O CHMP tomou também conhecimento dos dados de farmacovigilância e toxicovigilância, que não mostram qualquer melhoria do perfil de segurança do buflomedil, apesar da implementação do PGR em França em

2006; em vez disso, observou-se um aumento para o dobro da utilização incorrecta em comparação com o período anterior. O CHMP concluiu que, devido às semelhanças entre as MMR propostas e as implementadas em França, é possível tirar conclusões acerca da eficácia das MMR propostas, apesar da falta de implementação em todos os Estados-Membros e de estas medidas serem inadequadas para prevenir a ocorrência de acontecimentos adversos graves com o buflomedil.

Estudo Thalès de observação de utilização do fármaco

O CHMP teve também em consideração os resultados do estudo Thalès de observação de utilização do fármaco, que incluiu 300 000 doentes e foi realizado para avaliar o impacto das MMR implementadas em França relativamente aos padrões de prescrição. O estudo comparou um período de referência de 6 meses antes da avaliação francesa de 2006 com dois períodos de avaliação de 6 meses após a implementação das MMR resultantes e a circulação de uma Comunicação Directa aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC). O estudo mostrou que cerca de 30% dos doentes com insuficiência renal continuam a receber uma dose excessiva, apesar de se ter verificado que este valor diminuía a partir de 75% antes da DHPC. O CHMP considerou que, apesar desta redução, a percentagem de doentes em risco continuava a ser inaceitavelmente elevada. Além disso, o CHMP observou com preocupação que só foi levada a cabo uma avaliação inicial da função renal em 20% dos doentes e que, apesar das recomendações do RCM, a depuração da creatinina só foi determinada em 17% dos doentes. O CHMP concluiu que o impacto das medidas implementadas era muito fraco e que o impacto previsto das medidas propostas era insuficiente para responder adequadamente aos riscos identificados que se observavam com o buflomedil.

Após uma explicação oral realizada em Julho de 2011, foi solicitado ao titular da AIM que propusesse medidas adicionais de minimização dos riscos e foi-lhe perguntado se conseguiria identificar uma população restrita. O CHMP tomou conhecimento das revisões posteriores ao RCM propostas, restringindo a população ao estreitar adicionalmente a indicação para DOAP e ao rever o texto da contra-indicação no compromisso renal grave por forma a melhorar a adesão à prescrição na eventualidade de insuficiência renal. O CHMP tomou também conhecimento da proposta do titular da AIM para reduzir a apresentação de modo a minimizar as consequências de uma sobredosagem intencional. O CHMP tomou conhecimento de que o titular da AIM não propôs retirar a formulação de comprimidos de 300 mg. O CHMP considerou improvável que a proposta da criação de um sítio da Internet dedicado ao buflomedil melhorasse significativamente a consciencialização dos prescritores, dado que as ferramentas de comunicação anteriores já implementadas em França tinham sido insuficientes para melhorar a adesão às indicações e a monitorização renal. Relativamente às actividades de farmacovigilância adicionais propostas, o CHMP considerou que a detecção de sinais deixou de ser uma prioridade por os riscos associados ao buflomedil estarem agora identificados e confirmados. Após avaliar a totalidade das medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM, o CHMP concluiu que considerando o risco elevado associado ao buflomedil, nomeadamente em doentes com insuficiência renal e em doentes idosos, não era possível identificar medidas para reduzir os riscos associados ao buflomedil para um nível aceitável.

Resumo da segurança e das medidas de minimização dos riscos

Relativamente à segurança, o CHMP concluiu que a utilização do buflomedil está associada a uma série de acontecimentos adversos graves cardiológicos (sobretudo taquicardia, hipotensão, perturbações do ritmo ventricular e paragem cardíaca) e neurológicos (sobretudo convulsões, mioclonia e ataques epiléticos) que ocorrem em condições de utilização normais, sobretudo em doentes idosos que constituem, de forma predominante, a população de doentes relevante para a indicação aprovada. Estes riscos são agravados pelo facto de o buflomedil ser uma substância com um índice terapêutico estreito e de o tratamento com o buflomedil implicar uma adaptação da dose para o ajuste à função renal. Se a adaptação da dose não for efectuada correctamente, pode causar toxicidade grave e potencialmente fatal. Esta é uma questão particularmente preocupante na medida em que os doentes com doença vascular periférica mostram uma probabilidade inerente de apresentarem uma função renal diminuída devido à natureza da patologia.

Relativamente às medidas de minimização dos riscos, o CHMP tomou conhecimento das propostas do titular da AIM, mas considerou ser improvável que estas fossem suficientes para prevenir a ocorrência de acontecimentos adversos cardíacos e neurológicos graves em condições de utilização normais, e ainda que não reduzem para um nível aceitável os riscos devidamente identificados de sobredosagens acidentais e de não adesão à monitorização da função renal associada à utilização do buflomedil. O CHMP tomou conhecimento de que, de acordo com a experiência francesa (incluindo os resultados do estudo Thalès e a publicação da autoria de Bruhat *et al.*), persistem

casos em que não há adesão à dose recomendada, não é efectuado ajuste posológico em doentes com compromisso renal e persiste a ausência de monitorização da função renal, o que resulta em casos de acontecimentos adversos graves – algo inaceitável para um medicamento cujo único benefício é um nível de eficácia limitado na indicação de doença vascular periférica dos membros inferiores. Na medida em que o Plano de Gestão dos Riscos (PGR) proposto no âmbito do presente procedimento nos termos do artigo 107.º é equivalente ao PGR francês implementado em 2006, o CHMP considerou, por conseguinte, que é possível tirar conclusões acerca da eficácia das MMR propostas apesar de não estarem implementadas em todos os Estados-Membros.

Após avaliar as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM, o CHMP concluiu que, considerando o risco elevado associado ao buflomedil, nomeadamente em doentes com vasculopatia avançada e/ou diabetes e síndrome metabólica, em doentes com insuficiência renal e em doentes idosos, não foi possível identificar medidas adequadas ou suficientes para reduzir os riscos associados ao buflomedil para um nível aceitável.

Discussão relativa à eficácia

O CHMP tomou conhecimento dos dados de eficácia apresentados pelo titular da AIM, incluindo o grande e relativamente recente estudo controlado por placebo LIMB (*Limbs International Medicinal Buflomedil*). Relativamente ao estudo LIMB, os resultados apontaram para uma tendência de diminuição dos sintomas (agravamento sintomático da DOAP, amputações), apesar de ocorrer um aumento dos acontecimentos cardiovasculares (enfarte do miocárdio, AVC, mortes cardiovasculares). Contudo, o CHMP constatou que a análise não demonstrou significância estatística e que, por conseguinte, os resultados não permitiram concluir que havia uma redução estatisticamente significativa do parâmetro de avaliação final principal combinado em comparação com placebo. Globalmente, o CHMP considerou que os dados clínicos fornecidos para fundamentar a eficácia do buflomedil eram limitados. Consequentemente, ainda que a eficácia permaneça em grande medida inalterada desde a concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial, o CHMP considerou que as evidências disponíveis não confirmam uma eficácia clínica significativa do buflomedil nos acontecimentos cardiovasculares e na distância percorrida.

Avaliação risco-benefício geral

Relativamente à segurança, o CHMP concluiu que a utilização do buflomedil está associada a uma série de acontecimentos adversos graves cardiológicos (sobretudo taquicardia, hipotensão, perturbações do ritmo ventricular e paragem cardíaca) e neurológicos (sobretudo convulsões, mioclonia e ataques epiléticos) que ocorrem em condições de utilização normais, sobretudo em doentes idosos que constituem, de forma predominante, a população de doentes relevante para a indicação aprovada. Estes riscos são agravados pelo facto de o buflomedil ser uma substância com um índice terapêutico estreito e de o tratamento com o buflomedil implicar uma adaptação da dose para o ajuste à função renal. Se a adaptação da dose não for efectuada correctamente, pode causar toxicidade grave e potencialmente fatal. Esta é uma questão particularmente preocupante na medida em que os doentes com doença vascular periférica mostram uma probabilidade inerente de apresentarem uma função renal diminuída devido à natureza da patologia. As preocupações relativas ao rápido agravamento da função renal nestes doentes, que implica uma monitorização regular e frequente, foram também reiteradas.

O CHMP avaliou o impacto das medidas de minimização dos riscos previamente implementadas em França, constituídas essencialmente por revisões do RCM e pela comunicação e tomou conhecimento da proposta de alargamento destas medidas a outros Estados-Membros. Contudo, o CHMP considerou ser improvável que as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM reduzissem os acontecimentos adversos graves cardíacos e neurológicos associados à utilização do buflomedil para um nível clinicamente aceitável.

Além disso, o CHMP teve em conta as provas da eficácia clínica limitada do buflomedil, conforme demonstrado em ensaios clínicos recentes.

Em conclusão, tendo em conta os acontecimentos adversos graves cardíacos e neurológicos associados à utilização dos medicamentos que contêm buflomedil em condições de utilização normais, as evidências de uma eficácia clínica limitada, insuficiente para compensar os riscos associados à utilização do buflomedil, e as preocupações estabelecidas relativamente à eficácia das medidas de minimização dos riscos, o CHMP determinou que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm buflomedil não é positiva em condições de utilização normais.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta que foram notificados diversos acontecimentos adversos graves cardíacos e neurológicos com a utilização do buflomedil em condições de utilização normais, sobretudo em doentes idosos.
- O Comité considerou que, neste contexto, o índice terapêutica estreito do buflomedil constitui uma grande preocupação, dado que os doentes com doença vascular periférica tratados com o buflomedil apresentam uma probabilidade inerente de sofrerem uma diminuição da função renal, devido à natureza da sua patologia.
- O Comité suscitou preocupações relativas ao rápido agravamento da função renal nos doentes com doença vascular periférica, que implica uma monitorização regular e frequente.
- O Comité foi da opinião, com base na avaliação do impacto das medidas de minimização dos riscos já implementadas em alguns Estados-Membros e na bibliografia publicada, que as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado não conseguiriam reduzir adequadamente os riscos de acontecimentos adversos graves para um nível clinicamente aceitável.
- O Comité determinou que os medicamentos que continham buflomedil apenas tinham demonstrado uma eficácia limitada no tratamento sintomático da doença vascular periférica crónica.
- O Comité concluiu, por conseguinte, em consonância com os dados disponíveis, que os riscos de ocorrência de acontecimentos adversos graves cardíacos e neurológicos associados à utilização dos medicamentos que contêm buflomedil no tratamento sintomático da doença vascular periférica crónica, em condições de utilização normais, são superiores aos benefícios limitados.
- Por conseguinte, o Comité deliberou que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm buflomedil não é positiva em condições de utilização normais.

Consequentemente, o CHMP recomendou à Comissão Europeia a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm buflomedil mencionados no Anexo I do Parecer em todos os Estados-Membros em questão da UE. Este parecer sobrepõe-se ao parecer relativo às medidas temporárias adoptadas a 4 de Julho de 2011.

Para o levantamento da suspensão, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem fornecer dados convincentes que identifiquem uma população na qual os benefícios do buflomedil sejam claramente superiores aos riscos identificados (ver Anexo III).