

Février 2011

## Questions / Réponses

### Suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments contenant du buflomédil

1. A quoi sert le buflomédil ?
2. Quels sont les spécialités à base de Buflomédil faisant l'objet d'une suspension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'un retrait des lots du marché français ?
3. Pourquoi les médicaments contenant du buflomédil ont-ils été réévalués ? ?
4. Pourquoi les AMM sont-elles suspendues et non retirées ? ?
5. Quels sont les risques encourus en cas de surdosage (dose trop élevée) ?
6. Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs ?
7. Quelles sont les recommandations pour les pharmaciens ?
8. Que devez-vous faire si vous êtes traité par buflomédil ?
9. Que devez-vous faire si vous avez été traité par buflomédil ?
10. Devez vous rapporter vos boîtes de buflomédil ?

#### 1. A quoi sert le buflomédil ?

Le buflomédil est un vasodilatateur périphérique. Il agit en provoquant une dilatation des vaisseaux sanguins au niveau des jambes.

Il est indiqué dans le traitement des symptômes de la claudication intermittente provoquée par l'obstruction des artères des membres inférieurs. (appelée artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs ou encore artérite des membres inférieurs).

La claudication intermittente est la douleur ressentie comme une crampe dans les jambes lors de la marche.

L'effet recherché du buflomédil est l'amélioration de la distance de marche parcourue sans douleur chez les patients atteints de cette pathologie.

#### 2. Quels sont les spécialités à base de Buflomédil faisant l'objet d'une suspension d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et d'un retrait des lots du marché français?

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| BUFLOMEDIL ACTAVIS 150 mg, comprimé ACTAVIS      | FRANCE                              |
| BUFLOMEDIL ARROW 150 mg, comprimé                | ARROW GENERIQUES                    |
| BUFLOMEDIL BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé   | BIOGARAN                            |
| FONZYLANE 150 mg, comprimé pelliculé             | CEPHALON FRANCE                     |
| BUFLOMEDIL EG 150 mg, comprimé pelliculé         | EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS |
| BUFLOMEDIL RATIOPHARM 150 mg, comprimé pelliculé | LABORATOIRE RATIOPHARM              |
| BUFLOMEDIL MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé      | MYLAN SAS                           |
| BUFLOMEDIL QUALIMED 150 mg, comprimé pelliculé   | QUALIMED                            |
| BUFLOMEDIL TEVA 150 mg, comprimé pelliculé       | TEVA SANTE                          |
| BUFLOMEDIL ZYDUS 150 mg, comprimé                | ZYDUS FRANCE                        |

### 3. Pourquoi les médicaments contenant du buflomédil ont-ils été réévalués ?

Dès 1997, le signalement d'un mésusage (prise du buflomédil en dehors des indications autorisées), de cas de surdosage (principalement en cas d'insuffisance rénale) exposant à un risque grave pour la santé, et de cas d'intoxications volontaires (tentatives de suicide) ou accidentelles d'évolution fatale, ont amené l'Afssaps à mettre en place plusieurs enquêtes successives de pharmacovigilance.

Les effets toxiques du buflomédil se manifestent par des troubles neurologiques (convulsions, contractions musculaires involontaires) et cardiaques (arrêt cardiaque) toujours dans un contexte d'intoxication aiguë et de surdosage thérapeutique (administration d'une dose trop élevée par rapport aux doses recommandées)

Le risque d'effets indésirables est majoré par la faible marge thérapeutique du buflomédil (dose toxique proche de la dose thérapeutique).

### 4. Quels sont les résultats des enquêtes de pharmacovigilance ?

La 1<sup>ère</sup> enquête de pharmacovigilance en 1997 a révélé la toxicité neurologique et cardiaque du buflomédil, cette toxicité pouvant entraîner le décès dans le cadre d'intoxication aiguë ou de surdosage thérapeutique

A la suite de cette enquête, plusieurs mesures visant à encadrer la prescription du buflomédil ont été prises. En particulier, il a été rappelé aux prescripteurs les conditions d'utilisation de ce médicament et la nécessité de diminuer la dose chez les patients en insuffisance rénale sévère.

Un renforcement de l'information scientifique a également été réalisé : conditions de prescription et de délivrance, l'information sur la sécurité d'emploi, la contre-indication dans l'épilepsie et une information sur la nature et la gravité de l'intoxication aiguë qui relève d'une prise en charge en urgence.

Une diminution du nombre de comprimés par boîtes (20 comprimés pour le buflomédil 150 mg et 10 comprimés pour le buflomédil 300mg) a enfin été décidée.

En parallèle de ces mesures, il a été demandé au laboratoire titulaire de l'AMM de FONZYLANE de réaliser une étude d'évaluation du bénéfice/risque dans l'indication principale, à savoir la claudication intermittente, dans l'optique d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit.

Une 2<sup>ème</sup> enquête de Pharmacovigilance en 2005 a de nouveau mis en évidence un mésusage important du buflomédil malgré les mesures prises par l'Afssaps en 1997-1998.

Ce mésusage se traduit toujours par l'utilisation du médicament hors AMM, et par la prise du médicament à des doses excessives ou non adaptées à la fonction rénale. Cette nouvelle enquête a montré que les intoxications volontaires (tentatives de suicide) sont caractérisées par des symptômes précoces, et une évolution fatale dans 11% des cas.

De nouvelles mesures ont été prises, en particulier le retrait du dosage à 300 mg du buflomédil.

L'AMM du dosage 150 mg du buflomédil comprimé et des formes injectables a été maintenue, sous réserve des mesures suivantes: la suppression de l'indication dans le Syndrome de Raynaud, l'ajout d'une contre-indication dans l'insuffisance rénale sévère, la réduction de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée ou légère.

Le risque étant essentiellement lié au mésusage et encore largement méconnu par les professionnels de santé, Ceux-ci ont été informés sur la nécessité de contrôler régulièrement la fonction rénale et sur la notion de faible marge thérapeutique.

Un plan de minimisation du risque avec étude d'impact des mesures prises a été mis en place.

Par ailleurs, pour les formes injectables, une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi a été mandatée, conditionnant le maintien de leur AMM. Les formes injectables avaient une indication spécifique à l'hôpital chez les patients atteints d'ischémie chronique sévère des membres inférieurs ayant un risque d'amputation.

Les résultats d'une nouvelle **enquête de pharmacovigilance en 2010** ainsi que les résultats d'une étude d'impact, destinées à évaluer l'impact des mesures de minimisation prises par l'Afssaps en 2006, n'ont pas montré d'amélioration du profil de sécurité du buflomédil.

Devant la persistance du mésusage, le non respect de la dose, l'absence de surveillance de la fonction rénale et une mortalité par intoxication médicamenteuse similaire pour l'année 2008 à celle observée lors de la précédente enquête en 2005, la commission nationale de pharmacovigilance a conclu que le profil de risque du buflomédil était inacceptable et a donc demandé une nouvelle évaluation du rapport bénéfice/risque.

Par ailleurs, les données *d'efficacité* sur la distance de marche reposent en particulier sur les résultats d'études cliniques dont l'étude LIMB Tremblay. L'analyse de ces données démontre un bénéfice du buflomédil par rapport à un placebo.

Néanmoins, l'efficacité a été considérée comme faible par les experts : amélioration de la distance de marche de 50 à 200 mètres environ selon les études, et faible qualité méthodologique des études.

De plus, il existe des alternatives thérapeutiques.

Aussi, en raison d'un rapport bénéfice/risque qui reste défavorable malgré toutes les mesures qui ont été prises, la commission d'AMM a voté à l'unanimité le 27 janvier 2011 contre le maintien sur le marché du buflomédil.

## **5. Pourquoi les AMM sont-elles suspendues et non retirées ?**

Compte tenu de l'existence de médicaments contenant du buflomédil dans plusieurs Etats de l'Union européenne, une évaluation à l'échelle de l'Europe a été engagée à la demande de la France.

Cette procédure européenne (Article 107) permet de solliciter de façon urgente, l'opinion du comité des médicaments à usage humain (CHMP de l'Agence Européenne du Médicament) sur les mesures prises au niveau national et leur application éventuelle dans les autres Etats concernés.

Les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) sont donc suspendues et non retirées dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne.

## **6. Quels sont les risques encourus en cas de surdosage (dose trop élevée)?**

En raison de la faible marge thérapeutique du buflomédil (dose toxique proche de la dose thérapeutique), tout surdosage, notamment lié à l'absence d'adaptation de la posologie à la fonction rénale des patients, expose à un risque d'effets indésirables graves pour la santé.

En cas de surdosage lié à une mauvaise adaptation de la dose ou lié à une intoxication volontaire ou accidentelle, des contractions musculaires involontaires et des convulsions peuvent survenir très rapidement (dans un délai de 15 à 90 minutes après la prise du médicament).

Ces signes neuromusculaires peuvent être également suivis de signes cardiovasculaires tels que palpitations (tachycardies, troubles du rythme cardiaque), voire de malaise (hypotension) pouvant entraîner un arrêt cardiaque.

## **7. Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs ?**

L'Afssaps a demandé aux prescripteurs de ne plus instaurer ni renouveler de traitement à base de buflomédil.

Il est demandé également aux prescripteurs de revoir leurs patients dans les prochaines semaines afin de réévaluer les modalités de prise en charge thérapeutique de leur artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs aussi appelée artérite des membres inférieurs.

Il n'y a pas d'alternative spécifique à recommander pour remplacer le buflomédil. Le médecin prescripteur fera le choix du médicament le plus adapté, en fonction de l'état clinique de son patient et de l'évolution de son artériopathie chronique oblitérante.

A cet effet, le prescripteur pourra s'appuyer, sur les recommandations de la HAS : *Recommandations pour la pratique clinique, Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)*, Avril 2006.

## **8. Quelles sont les recommandations pour les pharmaciens ?**

Les pharmaciens doivent conseiller aux patients de retourner consulter leur médecin sans urgence et de rapporter leurs boîtes de buflomédil à leur pharmacie.

## **9. Que devez-vous faire si vous êtes traité par buflomédil ?**

Si vous êtes actuellement traités par buflomédil vous devez consulter votre médecin sans urgence.

C'est le médecin qui décidera si en fonction de votre état de santé un autre médicament indiqué dans le traitement de la claudication intermittente vous est nécessaire ou non.

## **10. Que devez-vous faire si vous avez été traité par buflomédil ?**

Si vous avez pris du buflomédil antérieurement, vous n'êtes pas concerné par la nécessité de revoir votre médecin.

En effet, les effets indésirables décrits ci-dessus ne surviennent pas après l'arrêt du traitement.

## **11. Devez-vous rapporter vos boîtes de buflomédil ?**

Il est préférable de rapporter tous les conditionnements (boîtes, blisters) entamés ou non contenant du buflomédil à votre pharmacien.