

II priedas

Europos vaistų agentūros (EMA) pateiktos mokslinės išvados ir rinkodaros teisės galiojimo ir vaistų vartojimo sustabdymo pagrindas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, bendra mokslinio įvertinimo santrauka (žr. I priedą)

Buflomedilis yra α_1 -, α_2 -adrenolitikas, pasižymintis poveikiu kraujagyslėms ir kraujo reologinėms savybėms, gerinantis kraujotaką mikrocirkuliacijos lygyje ir audinių oksigenaciją. Vaistams, kurių sudėtyje yra buflomedilio, rinkodaros teisė suteikta pagal nacionalines procedūras ir jie parduodami 12 ES šalių. Pirmą kartą jie ES registruoti 1974 m. Prancūzijoje. Šiuo metu buflomedilis patvirtintas vartoti Prancūzijoje „simptominės periferinių arterijų okliuzinės ligos (PAOL II stadijos) simptomams gydyti“. Patvirtinta šio vaisto didžiausia paros dozė pacientams su normalia inkstų funkcija yra 600 mg, o inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams – 300 mg. Buflomedilis skirtas vartoti minėtomis įprastomis vartojimo sąlygomis.

Prancūzija anksčiau atliko du farmakologinio budrumo ir toksikologinio budrumo tyrimus po to, kai buvo gauti pranešimai apie sunkius nervų sistemos ir širdies šalutinius reiškinius, susijusius su buflomedilio vartojimu. Šių tyrimų metu nustatyti sunkūs nervų sistemos šalutiniai reiškiniai – daugiausia traukuliai, mioklonija ir epilepsinė būklė, taip pat sunkūs širdies šalutiniai reiškiniai – daugiausia tachikardija, hipotenzija, skilvelių ritmo sutrikimai ir širdies sustojimas. Po šių tyrimų Prancūzija ėmėsi įvairių nacionalinės kontrolės priemonių, kad būtų sumažinta su buflomedilio vartojimu susijusių šalutinių reiškinių rizika. 2010 m. gruodį Prancūzijoje buvo atliktas dar vienas buflomedilio rizikos ir naudos tyrimas, po kurio Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija sustabdė visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, Prancūzijos rinkodaros teisės galiojimą. Pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį buvo savaime inicijuota procedūra dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio. Ši procedūra buvo pradėta 2011 m. vasario mėnesį Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) posėdyje.

Vaistinių preparatų saugumo aptarimas

CHMP atsižvelgė į Prancūzijos *EudraVigilance* ataskaitą, kurioje išanalizuoti savanoriški pranešimai apie gydymą buflomediliu, siekiant nustatyti širdies ir nervų sistemos šalutinius reiškinius, atsiradusius gydant normaliomis vaistinio preparato terapinėmis dozėmis, t. y. skiriant daugiausia 600 mg per parą tabletemis. CHMP taip pat atsižvelgė į duomenų, gautų iš pranešimų apie pavienius su buflomedilio saugumu susijusius atvejus (angl. ICSR), ataskaitą, kurią parengė rinkodaros teisės turėtojas, siekiant nustatyti atvejus, kuomet pasireiškė širdies ir nervų sistemos šalutinių reiškinių, atsiradusių įprastomis vartojimo sąlygomis, t. y. skiriant ne daugiau leistinos maksimalios 600 mg paros dozės, taip pat atsitiktinio perdozavimo ar dozės koregavimo pacientams su anksčiau nustatytais inkstų sutrikimais atvejus. CHMP taip pat išanalizavo rinkodaros teisės turėtojo ataskaitą, kurioje pateikiami visi individualių buflomedilio vartojimo atvejų saugumo duomenys, paremti po vaisto registracijos surinkta saugumo informacija, gauta iš *Abbott Laboratories* visuotinės saugumo duomenų bazės, *Amdipharm* saugumo duomenų bazės, taip pat iš pasaulinės publikuotos medicininės literatūros ir daugelio kitų šaltinių, tarp jų toksikologijos (nuodingų medžiagų kontrolės) centrų ir reguliavimo institucijų.

Sunkūs širdies ir nervų sistemos šalutiniai reiškiniai įprastomis vartojimo sąlygomis

EudraVigilance ataskaitoje nustatyti 74 su buflomedilio vartojimu susiję šalutinių reiškinių atvejai: 35 širdies šalutinių reiškinių ir 39 nervų sistemos šalutinių reiškinių. Iš jų užregistruota 12 atvejų, kuomet pacientai buvo gydomi ne didesne nei maksimalia leistina terapine buflomedilio doze, t. y. iki 600 mg per parą: 6 širdies ir 6 nervų sistemos sunkūs šalutinių reiškinių atvejai. Nors visi 12 atvejų buvo komplikuoti pagrindinių klinikinių būklių ir kitų gretutinių vaistų, CHMP nusprendė, jog minėti atvejai patvirtina sunkių šalutinių reiškinių riziką, susijusią su buflomedilio vartojimu įprastomis sąlygomis.

Rinkodaros teisės turėtojo parengtoje ICSR duomenų ataskaitoje pateikiami 33 atvejai, kuomet buvo skiriama 600 mg maksimali leistina paros dozė. Iš jų 21 atveju pasireiškė nervų sistemos šalutiniai reiškiniai. Vienam pacientui prasidėjo traukuliai iš karto išgėrus dvi 300 mg tabletes, užuot gėrus po vieną tabletę du kartus per parą. CHMP nuomone, šie duomenys rodo buflomedilio vartojimo riziką, susijusią su jo siauru terapiniu indeksu. Be to, buvo nustatyti 32 širdies šalutinių reiškinių atvejai; dažniausi šalutiniai reiškiniai buvo tachikardija, hipertenzija, paraudimas ir hipotenzija.

Sunkūs širdies ir nervų sistemos šalutiniai reiškiniai senyvo amžiaus, taip pat inkstų sutrikimų turintiems pacientams

Rinkodaros teisės turėtojo parengtoje ICSR duomenų ataskaitoje pateikiami 5 šalutinių reiškinų atvejai, kuomet senyvo amžiaus pacientams prireikė koreguoti žinomą terapinę vaisto dozę. Užfiksuoti daugiausia sunkūs širdies ir nervų sistemos šalutiniai reiškiniai. Greta minėtų 5 atvejų, dar nustatyti 2 pacientai su inkstų sutrikimu, kuomet vartotos dozės nežinomos. Be to, išnagrinėjus visus pavienius su buflomedilio saugumu susijusius atvejus, nustatyti 28 perdozavimo atvejai senyvo amžiaus (daugiau kaip 65 m.) pacientams. 70 proc. šių atvejų buvo skiriama neteisinga buflomedilio dozė, kadangi pacientai sirgo inkstų nepakankamumu. CHMP taip pat atsižvelgė į du Prancūzijos farmakologinio budrumo tyrimus, atliktus 1998–2004 m. ir 2006–2009 m. laikotarpiais. Šie tyrimai užfiksavo atitinkamai 188 ir 26 pacientus, kuriems atsirado šalutinių reiškinų. Vidutinis pacientų amžius buvo atitinkamai 70,2 ir 71,6 metai.

Buflomedilio injekcinio tirpalo farmacinių formų saugumas

CHMP taip pat atliko atskirą buflomedilio parenteralinių farmacinių formų saugumo įvertinimą. Šios vaisto formos vartojamos ligininėse sunkiai chroninei apatinių galūnių išemijai gydyti. CHMP atsižvelgė į užfiksuotus 24 šalutinių reiškinų atvejus (maždaug 5 proc. visų šalutinių reiškinų atvejų, įtrauktų į rinkodaros teisės turėtojo duomenų bazę), iš kurių dauguma (13 iš 24) įvyko dėl atsitiktinio perdozavimo. Nors ir pripažindamas jatrogeninę minėtų šalutinių reiškinų kilmę, CHMP priėjo prie išvados, jog šie atvejai patvirtina buflomedilio vartojimo keliamą pavojų širdžiai ir nervų sistemai, kadangi šalutiniai reiškiniai atsirado pacientams, dvigubai viršijusiems leistiną paros dozę, tai leidžia manyti, kad šalutiniai reiškiniai gali atsirasti nuo palyginti nedidelio perdozavimo. Vadovaujantis patvirtinta vaistinių preparatų vartojimo indikacija, injekcinė buflomedilio forma vartojama pradinei PAOL terapijai, kuri vėliau tęsiama vaistus vartojant per burną. Todėl, nagrinėdamas buflomedilio riziką ir naudą įprastomis vartojimo sąlygomis, CHMP atsižvelgė į minėtą gydymo pakeitimą per burną vartojama farmacine forma ir nutarė, kad buflomedilio injekcinio tirpalo rizika ir nauda turi būti nagrinėjamos bendrame vaistinio preparato rizikos ir naudos kontekste.

Bendros vaistinio preparato saugumo išvados

CHMP priėjo prie išvados, kad buflomedilio vartojimas susijęs su daugeliu sunkių kardiologinių (daugiausia tachikardija, hipotenzija, skilvelio ritmo sutrikimai ir širdies sustojimas) ir neurologinių (daugiausia traukuliai, mioklonija ir epilepsinė būklė) šalutinių reiškinų, pasireiškiančių įprastinėmis vartojimo sąlygomis, ypač senyvo amžiaus pacientams, kuriems savo ruožtu vaistas indikuotinas dažniausiai, vadovaujantis patvirtintomis indikacijomis. Pavojus yra didesnis ir dėl to, kad buflomedilis yra veiklioji siaurą terapinį indeksą turinti medžiaga ir kad gydant buflomediliu reikia koreguoti dozę, atsižvelgiant į inkstų funkciją. Neteisingai pakoregavus dozavimą, vaistas sukelia sunkų, gyvybei pavojingą, apsinuodijimą. Tai ypač aktualu gydant pacientus, sergančius periferinių kraujagyslių liga, kuri dažniausiai pažeidžia ir inkstų funkciją.

Rizikos mažinimo priemonės

Parengus Europos periodiškai atnaujinamą saugumo įvertinimo protokolą, taip pat po išsamaus 2010 m. sausio mėn. rinkodaros teisės turėtojo atlikto rizikos ir naudos įvertinimo rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė priemonių kompleksą nustatytiems rizikos veiksniams sumažinti. Įvairios anksčiau Europoje patvirtintos vaistinio preparato vartojimo indikacijos buvo panaikintos, paliekant vienintelę – „simptominiam chroninės periferinių kraujagyslių ligos (2 stadijos, protarpinio šlubumo) gydymui“, taip priderinant ją prie Prancūzijos vaistinio preparato charakteristikų santraukos. Taip pat nuspręsta atsižvelgti ir į inkstų funkciją. CHMP pripažino, kad preparato charakteristikų santraukos kai kuriose Europos šalyse tebeįvairuoja, nors ir bandoma jas suderinti, tačiau tuo pat metu pažymėjo, kad 2010 m. gegužės mėnesį *Amdipharm* pasiūlytas rizikos valdymo planas iš esmės atitinka Prancūzijoje jau įgyvendintą rizikos valdymo planą. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į farmakologinio ir toksikologinio budrumo duomenis, kurie rodo, kad buflomedilio saugumas nėra nepagerėjo po 2006 m. Prancūzijoje įgyvendinto rizikos valdymo plano; atvirkščiai – neteisingas vaisto vartojimas išsaugo du kartus, palyginti su ankstesniu stebėjimo laikotarpiu. CHMP priėjo prie išvados, kad, atsižvelgus į panašumą tarp siūlomų ir jau įgyvendintų Prancūzijoje rizikos planų, galima iš anksto spręsti apie siūlomų planų efektyvumą, nors pastarieji ir nėra įgyvendinti visose valstybėse narėse, ir jų nepakanka, kad būtų išvengta sunkių šalutinių buflomedilio vartojimo reiškinų.

CHMP taip pat atsižvelgė į Thalès vaisto panaudojimo stebėjimo tyrimo rezultatus. Tirta 300 000 pacientų, norint įvertinti Prancūzijoje įgyvendintų rizikos valdymo planų įtaką receptų išrašymui. Tyrimo metu lyginti 6 mėnesių laikotarpis prieš 2006 m. Prancūzijoje atliktą vaisto įvertinimą su dviem 6 mėnesių laikotarpiais po įvertinimo įgyvendintus rizikos valdymo planus ir išplatinus atvirą sveikatos priežiūros pranešimą. Tyrimo rezultatai parodė, kad 30 % inkstų nepakankamumą turinčių pacientų tebevartoja didesnes nei leistina vaisto dozes; kartu pažymėta, kad toks perdozavimas sumažėjo nuo 75 %, išplatinus atvirą sveikatos priežiūros pranešimus. CHMP nuomone, nors perdozavimo atvejų ir sumažėjo, tokios rizikos pacientų išlieka pernelyg daug. Be to, CHMP su susirūpinimu pažymėjo, jog nepaisant vaistinio preparato charakteristikų santraukos rekomendacijų, pradinis inkstų funkcijos įvertinimas buvo atliktas tik 20 % pacientų, o kreatinino klirensas buvo išmatuotas tik 17 % pacientų. CHMP priėjo prie išvados, kad įgyvendintų priemonių poveikis buvo labai menkas, ir jų nepakako, kad būtų tinkamai sumažinta buflomedilio vartojimo rizika.

Gavus 2011 m. liepos mėnesį žodžiu pateiktą informaciją, rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta pasiūlyti tolesnių rizikos mažinimo priemonių; taip pat buvo klausiama, ar įmanoma susiaurinti tikslinę pacientų grupę. CHMP atsižvelgė į pasiūlytus vaistinio preparato charakteristikų santraukos pakeitimus, kuriuose buvo susiaurinta tikslinė pacientų grupė: dar labiau apribota PAOL gydymo indikacija ir pataisyta vartojimo kontraindikacija sergant sunkiu inkstų sutrikimu, taip siekiant skatinti vaistą teisingai skirti pacientams su inkstų nepakankamumu. CHMP taip pat atsižvelgė į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą sumažinti pakuotės dydį, kad palengvėtų sąmoningo perdozavimo pasekmės. CHMP atkreipė dėmesį, jog rinkodaros teisės turėtojas nepasiūlė panaikinti 300 mg tablečių farmacinės formos. CHMP nuomone, mažai tikėtina, kad pasiūlymas sukurti buflomediliui skirtą interneto svetainę pagerintų vaistą skiriančių gydytojų informuotumą, kadangi ankstesnių Prancūzijoje įdiegtų komunikavimo priemonių nepakako, jog būtų tiksliai laikomasi vaisto skyrimo indikacijų ir stebima inkstų veikla. CHMP nuomone, siūlomoms papildomoms farmakologinio budrumo priemonėms, tokioms kaip žymėtas susekimas, pirmenybė neteiktina, kadangi su buflomedilio vartojimu susiję rizikos veiksniai jau nustatyti ir patvirtinti. Įvertinęs visas rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, CHMP priėjo prie išvados, jog atsižvelgus į didelę vaisto vartojimo riziką, ypač inkstų funkcijos sutrikimų turintiems ir senyvo amžiaus pacientams, priemonių, kurios sumažintų buflomedilio vartojimo riziką iki priimtino lygmens, nepateikta.

Bendra vaisto saugumo ir poveikio rizikos mažinimo priemonių santrauka

Dėl vaisto saugumo CHMP priėjo prie išvados, kad buflomedilio vartojimas susijęs su daugeliu sunkių kardiologinių (daugiausia tachikardija, hipotenzija, skilvelio ritmo sutrikimai ir širdies sustojimas) ir neurologinių (daugiausia traukuliai, mioklonija ir epilepsinė būklė) šalutinių reiškinių, pasireiškiančių įprastomis vartojimo sąlygomis, ypač senyvo amžiaus pacientams, kuriems savo ruožtu vaistas indikuotinas dažniausiai, vadovaujantis patvirtintomis indikacijomis. Pavojus yra didesnis ir dėl to, kad buflomedilis yra veiklioji siaurą terapinį indeksą turinti medžiaga ir kad gydant buflomediliu reikia koreguoti dozę, atsižvelgiant į inkstų funkciją. Neteisingai pakoregavus dozavimą, vaistas sukelia sunkų, gyvybei pavojingą, apsinuodijimą. Tai ypač aktualu gydant pacientus, sergančius periferinių kraujagyslių liga, kuri dažniausiai pažeidžia ir inkstų funkciją.

CHMP atsižvelgė į rizikos mažinimo priemones, kurias pasiūlė rinkodaros teisės turėtojas, tačiau nusprendė, jog vargu, ar jos bus pakankamos siekiant sumažinti sunkius šalutinius širdies ir nervų sistemos reiškinius įprastinėmis vartojimo sąlygomis, taip pat sumažinti gerai žinomus atsitiktinio perdozavimo, inkstų funkcijos stebėsenos nebuvimo pavojus iki priimtino lygmens. CHMP pažymėjo, kad remiantis Prancūzijos patirtimi, įskaitant Thalès tyrimo rezultatus ir Bruhat *et al.* publikaciją, atveju, kai nesilaikoma nurodymų dėl rekomenduojamos dozės, taip pat kai inkstų funkcija nestebima, vis dar yra. Tokie atvejai nulemia sunkius šalutinius reiškinius, o tai yra nepriimtina vaistiniam preparatui, kurio vienintelis privalumas yra jo nedidelis veiksmingumas gydant apatinių galūnių periferinių kraujagyslių ligą. Kadangi pasiūlyta rizikos valdymo plane 107 straipsnio procedūra savo apimtimi yra lygiavertė Prancūzijos 2006 m. įgyvendintam rizikos valdymo planui, CHMP išreiškė nuomonę, kad galima padaryti išvadas apie pasiūlytų rizikos valdymo planų efektyvumą, net jei jie ir nėra įgyvendinti visose valstybėse narėse.

Įvertinęs visas rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, CHMP priėjo prie išvados, jog atsižvelgus į didelę vaisto vartojimo riziką, ypač sergantiesiems pažengusia kraujagyslių liga ir (arba) diabetu arba metaboliniu sindromu, taip pat inkstų funkcijos sutrikimu

turintiems ir senyvo amžiaus pacientams, priemonių, kurios tinkamai arba pakankamai sumažintų buflomedilio vartojimo riziką iki priimtino lygmens, nepateikta.

Vaistinių preparatų veiksmingumo aptarimas

CHMP atsižvelgė į rinkodaros teisės turėtojo pateiktus vaistų veiksmingumo duomenis, tarp jų ir gautus palyginti neseno placebo kontroliuojamo LIMB (angl. *Limbs International Medicinal Buflomedil*) tyrimo metu. LIMB tyrimo rezultatai atskleidė simptomų silpnėjimo tendenciją (PAOL simptomų, taip pat amputacijų skaičiaus mažėjimą), tačiau tuo pat metu pastebėta padažnėjusių širdies ir kraujagyslių įvykių (miokardo infarkto, insulto, kardiovaskulinių mirčių). Tačiau CHMP pažymėjo, kad tyrimo rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi, todėl jų negalima sieti su bendros pirminės vertinamosios baigties statistiškai reikšmingu sumažėjimu, palyginti su placebo. Apskritai, CHMP nuomone, pateiktų buflomedilio klinikinių veiksmingumo duomenų nepakanka. Todėl, nors veiksmingumas ir išlieka nepakitęs nuo pradinės rinkodaros teisės suteikimo, CHMP laikėsi nuomonės, kad buflomedilio veiksmingumas kardiovaskuliniams sutrikimams gydyti ir poveikis nueitam atstumui neįrodytas.

Bendras rizikos ir naudos įvertinimas

Dėl vaisto saugumo CHMP priėjo prie išvados, kad buflomedilio vartojimas susijęs su daugeliu sunkių kardiologinių (daugiausia tachikardija, hipotenzija, skilvelio ritmo sutrikimai ir širdies sustojimas) ir neurologinių (daugiausia traukuliai, mioklonija ir epilepsinė būklė) šalutinių reiškinių, pasireiškiančių įprastinėmis vartojimo sąlygomis, ypač senyvo amžiaus pacientams, kuriems savo ruožtu vaistas indikuotinas dažniausiai, vadovaujantis patvirtintomis indikacijomis. Pavojus yra didesnis ir dėl to, kad buflomedilis yra veiklioji siaurą terapinį indeksą turinti medžiaga ir kad gydant buflomediliu reikia koreguoti dozę, atsižvelgiant į inkstų funkciją. Neteisingai pakoregavus dozavimą, vaistas sukelią sunkų, gyvybei pavojingą apsinuodijimą. Tai ypač aktualu gydant pacientus, sergančius periferinių kraujagyslių liga, kuri dažniausiai pažeidžia ir inkstų funkciją. Taip pat buvo pakartotinai išreikštas susirūpinimas dėl tokių pacientų sparčiai blogėjančios inkstų funkcijos, kurią tenka reguliariai ir dažnai stebėti.

CHMP įvertino, kokį poveikį padarė Prancūzijoje anksčiau įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, daugiausia vaistinio preparato charakteristikų santraukų pataisymai ir komunikavimo priemonės, ir atsižvelgė į pasiūlymą šias priemones pritaikyti kitose valstybėse narėse. Tačiau CHMP nusprendė, jog mažai tikėtina, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės sumažintų sunkių širdies ir nervų sistemos šalutinių reiškinių, susijusių su buflomedilio vartojimu, iki kliniškai priimtino lygmens.

Be to, CHMP atkreipė dėmesį į pastarojo meto tyrimų duomenis, įrodančius nepakankamą klinikinį buflomedilio veiksmingumą.

Taigi, atsižvelgiant į įprastomis sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, sukeliama sunkius širdies ir nervų sistemos šalutinius reiškinius, įrodytą nepakankamą jo veiksmingumą, kuris neatsveria vaisto vartojimo rizikos, taip pat atsižvelgiant į pagrįstas abejones dėl rizikos mažinimo priemonių efektyvumo, CHMP nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, rizikos ir naudos santykis įprastinėmis vartojimo sąlygoms nėra teigiamas.

Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo pagrindas

Atsižvelgiant į tai, kad:

- komitetas nustatė, kad buvo pranešta apie daug sunkių širdies ir nervų sistemos šalutinių reiškinių vartojant buflomedilį įprastinėmis sąlygomis, ypač senyvo amžiaus pacientams;
- komitetas nustatė, kad šiuo atveju siauras buflomedilio terapinis indeksas kelia didžiausią susirūpinimą, kadangi gydant šiuo preparatu sergančiuosius periferinių kraujagyslių liga, pastaroji dažniausiai pažeidžia ir inkstų funkciją;
- komitetas išreiškė susirūpinimą dėl sergančiųjų periferinių kraujagyslių liga sparčiai blogėjančios inkstų funkcijos, kurią tenka reguliariai ir dažnai stebėti;
- įvertinęs kai kuriose valstybėse narėse jau įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių poveikį, komitetas nustatė, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės nesumažins sunkių šalutinių reiškinių iki kliniškai priimtino lygmens;

- komitetas nustatė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, klinikinis veiksmingumas vaistą skiriant simptominiam lėtinės periferinių kraujagyslių ligos gydymui yra nežymus;
- komitetas padarė išvadą, kad atsižvelgiant į turimus duomenis, sunkių širdies ir nervų sistemos šalutinių reiškinių pavojus dėl įprastinėmis sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, skiriamų simptominiam lėtinės periferinės kraujagyslių ligos gydymui, yra didesnis už nedidelę naudą;
- komitetas nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buflomedilio, rizikos ir naudos santykis įprastinėmis vartojimo sąlygoms nėra teigiamas;

CHMP Europos Komisijai rekomendavo sustabdyti rinkodaros teisės galiojimą visiems nuomonės I priede išvardytiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra buflomedilio, visose susijusiose ES valstybėse narėse. Šia nuomone panaikinama 2011 m. liepos 4 d. priimta nuomonė dėl laikinų priemonių.

Kad būtų atnaujintas rinkodaros teisės galiojimas, rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti įtikinamų duomenų, apibrėžiančių tikslią pacientų grupę, kuriai buflomedilio nauda būtų aiškiai didesnė už nustatytą vaistinio preparato vartojimo riziką (žr. III priedą).