

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu tirgū laišanas un zāļu  
lietošanas apturēšanai, ko iesniegusi EMA**

## Zinātniskie secinājumi

### **Buflomedilu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums** (skatīt I pielikumu)

Buflomedils ir  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -adrenolītisks līdzeklis ar vazoaktīvām un hemoreoloģiskām īpašībām, kas uzlabo asins plūsmu mikrocirkulācijas asinsvados, kā arī audu oksigenēšanu. Buflomedilu saturošas zāles nacionālajās procedūrās ir reģistrētas un tiek tirgotas 12 Eiropas Savienības valstīs, pirmo reizi tās reģistrēja Francijā 1974. gadā. Buflomedils pašlaik apstiprināts Francijā, lai ārstētu "simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (PAOS, II stadija) simptomus". Apstiprinātā maksimālā dienas deva pacientiem ar normālu nieru funkciju ir 600 mg un 300 mg pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Buflomedila lietošanu saskaņā ar šiem nosacījumiem uzskata par lietošanu normālos apstākļos.

Francijā iepriekš ir veikti divi farmakovigilances un toksikovigilances pētījumi pēc ziņojumiem par nopietnām nervu sistēmas un kardiālām nevēlamām blakusparādībām (NBP) saistībā ar buflomedila lietošanu. Šajās aptaujās galvenokārt ziņots par tādām nervu sistēmas NBP kā krampji, mioklonija un smaga epilepsijas forma, bet galvenās kardiālās NBP bija tahikardija, hipotensija, ventrikulāri sirds darbības ritma traucējumi un sirds darbības apstāšanās. Pēc šīm aptaujām Francija veica vairākas regulatīvas darbības valsts līmenī, lai mazinātu nevēlamu blakusparādību risku saistībā ar buflomedila lietošanu. 2010. gada decembrī Francija veica vēl vienu buflomedila ieguvumu un riska novērtējumu, pēc kura Francijas valsts kompetentā iestāde apturēja visu Francijā izsniegto buflomedilu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. Līdz ar to automātiski tika uzsākta procedūra saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu. Šī procedūra tika uzsākta CHMP 2011. gada februāra sanāksmes laikā.

### **Drošuma apspriešana**

CHMP ņēma vērā Francijas *EudraVigilance* datu pārskatu, kurā analizēti spontānie ziņojumi par buflomedila terapiju, lai konstatētu gadījumus, kad kardiālas un neiroloģiskas reakcijas radās, lietojot parastās terapeitiskās devas (t. i., ne vairāk kā 600 mg dienā iekšķīgi lietojamām tabletēm). CHMP ņēma vērā arī atsevišķu gadījumu drošuma ziņojumu (ICSR) datu bāzes pārskatu, ko sagatavojis reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai atklātu kardioloģisku vai neiroloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumus normālos lietošanas apstākļos, t.i. gadījumus, kad deva nepārsniedz maksimālo dienas devu 600 mg, gadījumus, kad notikusi nejauša pārdozēšana vai gadījumus, kas ietver pacientus, kam diagnosticēti nieru darbības traucējumi, kuru dēļ jāpielāgo deva. CHMP izskatīja arī visu ar buflomedilu saistīto atsevišķo gadījumu drošuma datu pārskatu, ko sagatavojis reģistrācijas apliecības īpašnieks, pamatojoties uz pēcreģistrācijas drošuma datiem, kas iegūti no *Abbott Laboratories* vispasaules drošuma datu bāzes un *Amdipharm* drošuma datu bāzes, medicīniskajām publikācijām (visā pasaulē), kā arī no vairākiem citiem avotiem, arī toksikoloģijas/saindēšanās kontroles centriem un regulatīvajām iestādēm.

#### *Nopietnas kardiovaskulāras un neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības normālos lietošanas apstākļos*

*EudraVigilance* pārskatā konstatēti 74 nevēlamu blakusparādību gadījumi saistībā ar buflomedila lietošanu, kopumā 35 kardiālu un 39 neiroloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumi. No šiem gadījumiem kopumā konstatēti 12 gadījumi, kad pacienti ārstēti, nepārsniedzot buflomedila maksimālo terapeitisko devu (t. i., līdz 600 mg dienā). Konstatēti seši kardiovaskulāru un seši neiroloģisku nopietnu nevēlamu blakusparādību gadījumi. Lai gan šajos 12 gadījumos situāciju sarežģīja klīniskā pamatslimība un citas vienlaikus lietotās zāles, CHMP ņēma tos vērā, lai apstiprinātu nopietnu nevēlamu blakusparādību risku saistībā ar buflomedila lietošanu normālos apstākļos.

Pārskatot ICSR datu bāzi, reģistrācijas apliecības īpašnieks konstatēja 33 gadījumus, kas ietver maksimālās dienas devas (600 mg) lietošanu. No tiem atlasīja kopumā 21 neiroloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumu. Vienam pacientam radās krampji pēc tam, kad tā vietā, lai lietotu divas tabletes divreiz dienā, vienlaikus tika lietotas divas 300 mg tabletes. CHMP uzskatīja, ka šie dati pierāda ar buflomedila lietošanu saistīto risku, ņemot vērā tā šauru terapeitiskās darbības spektru. Ieguva arī informāciju par 32 kardioloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumiem; visbiežāk novērotās reakcijas bija tahikardija, hipertensija, pietvīkums un hipotensija.

## *Nopietnas kardiovaskulāras un neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem*

Pārskatot ICSR datu bāzi, reģistrācijas apliecības īpašnieks konstatēja piecus gadījumus ar zināmu devu, kas radušies gados vecākiem pacientiem, kuriem bija nepieciešama devas pielāgošana. Ziņotās blakusparādības galvenokārt bija saistītas ar nopietnām neiroloģiskām un kardiovaskulārām blakusparādībām. Papildus šiem pieciem gadījumiem konstatēja vēl divus ar nieru darbības traucējumiem saistītus gadījumus, kad deva nebija zināma. Turklāt, pārskatot visus pieejamos atsevišķu gadījumu drošuma datus saistībā ar buflomedila lietošanu, konstatēja 28 pārdozēšanas gadījumus gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma). 70 % šo gadījumu buflomedila deva, ko saņēmuši pacienti, bija nepiemērota esošās nieru mazspējas dēļ. CHMP ņēma vērā arī divus Francijas farmakovigilances pētījumus par laika periodu no 1998. līdz 2004. gadam un no 2006. līdz 2009. gadam. Tajos tika ziņots par attiecīgi 188 un 26 pacientiem, kuriem radušās blakusparādības. Vidējais vecums bija attiecīgi 70,2 un 71,6 gadi.

### *Buflomedila injicējamo zāļu formu drošums*

CHMP veica arī atsevišķu buflomedila parenterālo zāļu formu drošuma novērtējumu; šīs zāļu formas izmanto slimnīcās smagas hroniskas apakšējo ekstremitāšu išēmijas ārstēšanai. CHMP ņēma vērā, ka no 24 ziņotiem gadījumiem (aptuveni 5 % no visām reģistrācijas apliecības īpašnieka datu bāzē reģistrētajām nevēlamu zāļu blakusparādībām) lielākā daļa (13 no 24) bija nejaušas pārdozēšanas gadījumi. Apzinoties ziņoto gadījumu jatrogēnisko raksturu, CHMP uzskatīja, ka šie gadījumi sniedz apliecinājumus pierādījumus par buflomedila kardiovaskulāro un neiroloģisko risku, jo nevēlamas blakusparādības konstatētas pacientiem, kas saņēma divreiz lielāku dienas devu, kas liecina, ka risks ir saistīts ar salīdzinoši nelielu apmēra pārdozēšanu. Saskaņā ar apstiprināto indikāciju buflomedila injekciju zāļu formu lieto, lai uzsāktu perifēro artēriju okluzīvas slimības ārstēšanu, kam seko pāreja uz iekšķīgi lietojamu zāļu terapiju. Līdz ar to, vērtējot buflomedila ieguvumu un risku normālos lietošanas apstākļos, CHMP ņēma vērā pāreju uz iekšķīgi lietojamām zāļu formām un tādēļ uzskatīja, ka buflomedila injicējamo zāļu formu ieguvumi un risks jāvērtē buflomedila ieguvumu un riska vispārējās apspriešanas ietvaros.

### *Vispārējie secinājumi par drošumu*

Kopumā CHMP secināja, ka buflomedila lietošana ir saistīta ar vairākām nopietnām kardioģiskām (galvenokārt tahikardija, hipotensija, ventrikulāri sirdsdarbības ritma traucējumi un sirdsdarbības apstāšanās) un neiroloģiskām (galvenokārt krampji, mioklonija un smaga epilepsijas forma) nevēlamām blakusparādībām, kas rodas normālos lietošanas apstākļos, īpaši gados vecākiem pacientiem, kas galvenokārt arī ir tā pacientu populācija, uz kuru attiecas apstiprinātā indikācija. Šo risku pastiprina fakts, ka buflomedils ir viela ar šauru terapeitisko indeksu un ka buflomedila terapijai nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši nieru darbībai. Ja deva nav pielāgota pareizi, rodas nopietna, dzīvībai bīstama toksicitāte. Tas ir īpaši svarīgi, jo pacientiem ar perifēro asinsvadu slimību pastāv pavājinātas nieru darbības varbūtība viņu slimības rakstura dēļ.

### **Riska mazināšanas pasākumi**

Pēc Eiropas PADZ un pilnīgas ieguvumu un riska novērtēšanas, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks pabeidza 2010. gada janvārī, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja vairākus pasākumus konstatēto bažu mazināšanai. Tika dzēstas dažādas Eiropas Savienībā iepriekš apstiprinātās indikācijas, un indikāciju ierobežoja līdz *simptomātiskai hroniskas perifēro asinsvadu slimības (2. stadija) (mijklibošana) ārstēšanai*, saskaņojot to ar Francijā apstiprināto zāļu aprakstu. Turklāt tika norādīts, ka jāņem vērā nieru darbība. CHMP atzina, ka izmaiņu ieviešana zāļu aprakstā Eiropas līmeņa saskaņošanas ietvaros dažās valstīs aizvien turpinās, bet konstatēja, ka *Amdipharm* 2010. gada maijā ierosinātais riska pārvaldības plāns pamatā ir līdzīgs Francijā jau īstenotajam riska pārvaldības plānam. CHMP arī ņēma vērā farmakovigilances un toksikovigilances datus, kas neliecina par buflomedila drošības profila uzlabošanu, neraugoties uz riska pārvaldības plāna īstenošanu Francijā 2006. gadā; tā vietā novēroja nepareizas lietošanas gadījumu skaita dubultošanu salīdzinājumā ar iepriekšējo periodu. CHMP secināja, ka, tā kā ierosinātie un Francijā īstenotie riska mazināšanas pasākumi ir līdzīgi, var izdarīt secinājumus par ierosināto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, neraugoties uz to, ka tie nav īstenoti visās dalībvalstīs, un ka šie pasākumi nav pietiekami, lai novērstu nopietnu buflomedila nevēlamu blakusparādību rašanos.

### *Thalès zāļu lietošanas empīriskais pētījums*

CHMP arī pieņēma zināšanai *Thalès* zāļu lietošanas empīriskā pētījuma rezultātus. Šajā pētījumā piedalījās 300 000 pacientu un to veica, lai novērtētu Francijā īstenoto riska mazināšanas

pasākumu ietekmi uz zāļu parakstīšanu. Pētījumā salīdzināja sešus mēnešus ilgu atsauces periodu pirms 2006. gadā Francijā veiktās novērtēšanas ar diviem sešus mēnešus ilgiem novērtēšanas periodiem pēc riska mazināšanas pasākumu īstenošanas un vēstules veselības aprūpes speciālistiem izplatīšanas. Pētījumā konstatēja, ka aptuveni 30 % pacientu ar nieru mazspēju aizvien saņem pārāk lielu devu, lai gan šis rādītājs bija samazinājies no 75 % pirms vēstules veselības aprūpes speciālistiem izplatīšanas. *CHMP* uzskatīja, ka neraugoties uz šo samazinājumu, procentuālais riskam pakļauto pacientu daudzums aizvien ir nepieņemami liels. Turklāt *CHMP* ar bažām atzīmēja, ka sākotnēja nieru darbības novērtēšana bija veikta tikai 20 % pacientu un ka kreatinīna klīrensa mērījumi bija veikti tikai 17 % pacientu, neraugoties uz zāļu aprakstā sniegtajiem ieteikumiem. *CHMP* secināja, ka īstenoto pasākumu ietekme ir bijusi ļoti vāja un ka paredzamā ierosināto pasākumu ietekme nav pietiekama, lai atbilstoši novērstu noteikto buflomedila lietošanas risku.

Pēc mutvārdu skaidrojumu sniegšanas 2011. gada jūlijā reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza ierosināt riska mazināšanas papildpasākumus un jautāja, vai būtu iespējams noteikt ierobežotu populāciju. *CHMP* ņēma vērā ierosinātās papildu izmaiņas zāļu aprakstā, kas ierobežo populāciju, vēl vairāk sašaurinot perifēro artēriju okluzīvas slimības indikāciju, un izmainot kontraindikācijas formulējumu smagu nieru darbības traucējumu gadījumā, lai uzlabotu atbilstību, parakstot šīs zāles nieru mazspējas gadījumā. *CHMP* arī ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu samazināt iepakojuma izmēru, lai mazinātu tīšas pārdozēšanas sekas. *CHMP* atzīmēja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks neierosināja atsaukt 300 mg tablešu zāļu formu. *CHMP* uzskatīja, ka ierosinājums par buflomedilam veltītu tīmekļa vietni būtiski neuzlabos zāļu parakstītāju informētību, jo Francijā jau īstenotie saziņas rīki nepietiekami uzlaboja indikāciju un nieru darbības uzraudzības norādījumu ievērošanu. Attiecībā uz ierosinātajiem papildu farmakovigilances pasākumiem *CHMP* uzskatīja, ka signāla konstatēšana vairs nav prioritāte, ņemot vērā, ka ar buflomedilu saistītais risks tagad ir konstatēts un apstiprināts. Novērtējot reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto riska mazināšanas pasākumu kopumu, *CHMP* secināja, ka, ņemot vērā augsto buflomedila lietošanas radīto risku, jo īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem, nav noteikti pasākumi, lai mazinātu ar buflomedilu saistīto risku līdz pieņemamam līmenim.

### **Vispārējs kopsavilkums par drošumu un riska mazināšanas pasākumiem**

Attiecībā uz drošumu *CHMP* secināja, ka buflomedila lietošana ir saistīta ar vairākām nopietnām kardioloģiskām (galvenokārt tahikardija, hipotensija, ventrikulāri sirdsdarbības ritma traucējumi un sirdsdarbības apstāšanās) un neiroloģiskām (galvenokārt krampji, mioklonija un smaga epilepsijas forma) nevēlamām blakusparādībām, kas rodas normālos lietošanas apstākļos, īpaši gados vecākiem pacientiem, kas galvenokārt arī ir tā pacientu populācija, uz kuru attiecas apstiprinātā indikācija. Šo risku ietekmē fakts, ka buflomedils ir viela ar šauru terapeitisko indeksu un ka buflomedila terapijai nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši nieru darbībai. Ja deva nav pielāgota pareizi, rodas nopietna un dzīvībai bīstama toksicitāte. Tas ir jo īpaši svarīgi, jo pacientiem ar perifēro asinsvadu slimību pastāv pavājinātas nieru darbības varbūtība viņu slimības rakstura dēļ.

Attiecībā uz riska mazināšanas pasākumiem *CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumus, bet uzskatīja, ka tie nav pietiekami, lai novērstu nopietnu kardiālu un neiroloģisku nevēlamu blakusparādību rašanos normālos lietošanas apstākļos, un tie arī nemazina līdz pieņemamam līmenim labi zināmo nejaušas pārdozēšanas risku un norādījumu neievērošanas risku attiecībā uz nieru darbības uzraudzību buflomedila lietošanas laikā. *CHMP* ņēma vērā, ka saskaņā ar Francijas pieredzi (ietverot *Thalès* pētījuma rezultātus un *Bruhat et al. publikāciju*), aizvien sastopami gadījumi, kad netiek ievēroti norādījumi par ieteicamo devu, devas pielāgošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un nieru darbības uzraudzību, kā rezultātā rodas nopietnas nevēlamas blakusparādības, kas ir nepieņemami zālēm, kuru vienīgais sniegtais ieguvums ir ierobežota efektivitāte apakšējo ekstremitāšu perifēro asinsvadu slimības indikācijai. Tā kā šis saskaņā ar 107. pantu veiktās procedūras ietvaros ierosinātais riska pārvaldības plāns (RVP) ir tāds pats kā 2006. gadā Francijā īstenotais RVP, *CHMP* uzskata, ka var izdarīt secinājumus par ierosināto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, neraugoties uz to, ka tie nav īstenoti visās dalībvalstīs.

Novērtējot reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos riska mazināšanas pasākumus, *CHMP* secināja, ka, ņemot vērā augsto buflomedila lietošanas radīto risku, jo īpaši pacientiem ar progresējošu asinsvadu slimību un/vai diabētu un metabolisko sindromu, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem, nav pieejami atbilstoši vai pietiekami pasākumi, lai mazinātu ar buflomedilu saistīto risku līdz pieņemamam līmenim.

## **Efektivitātes apspriešana**

*CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos efektivitātes datus, tostarp arī salīdzinoši nesen veiktu lielu placebo kontrolētu *LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil)* pētījumu. *LIMB* pētījuma rezultāti liecināja par simptomu mazināšanās tendenci (simptomātiska perifēro artēriju okluzīvas slimības gaitas pasliktināšanās, amputācijas), lai gan palielinājās kardiovaskulāru traucējumu (miokarda infarkts, insults, kardiovaskulāra nāve) sastopamība. Tomēr *CHMP* atzīmēja, ka analīze nepierādīja statistisko nozīmību un ka tādēļ rezultāti neļauj izdarīt secinājumu par statistiski nozīmīgu kombinētā primārā vērtētā raksturlieluma samazināšanos salīdzinājumā ar placebo. Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka klīniskie dati, kas iesniegti buflomedila efektivitātes apliecināšanai, ir nepietiekami. Līdz ar to, lai gan efektivitāte pamatā kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas nav mainījusies, *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie pierādījumi neliecina par nozīmīgu buflomedila klīnisko ietekmi uz kardiovaskulāriem traucējumiem un noieto attālumu.

## **Vispārējs ieguvumu un riska novērtējums**

Attiecībā uz drošumu *CHMP* secināja, ka buflomedila lietošana ir saistīta ar vairākām nopietnām kardioloģiskām (galvenokārt tahikardija, hipotensija, ventrikulāri sirdsdarbības ritma traucējumi un sirdsdarbības apstāšanās) un neiroloģiskām (galvenokārt krampji, mioklonija un smaga epilepsijas forma) nevēlamām blakusparādībām, kas rodas normālos lietošanas apstākļos, jo īpaši gados vecākiem pacientiem, kuri galvenokārt arī ir pacientu populācija, uz kuru attiecas apstiprinātā indikācija. Šo risku ietekmē fakts, ka buflomedils ir viela ar šauru terapeitisko indeksu un ka buflomedila terapijai nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši nieru darbībai. Ja deva nav pielāgota pareizi, rodas nopietna un dzīvībai bīstama toksicitāte. Tas ir jo īpaši svarīgi, jo pacientiem ar perifēro asinsvadu slimību pastāv pavājinātas nieru darbības varbūtība viņu slimības rakstura dēļ. Vēlreiz tika uzsvērtas bažas par strauju nieru darbības pasliktināšanos šiem pacientiem, kā dēļ nepieciešama regulāra un bieža uzraudzība.

*CHMP* novērtēja Francijā jau īstenoto riska mazināšanas pasākumu - galvenokārt zāļu apraksta izmaiņu un saziņas - nozīmi, un ņēma vērā šo pasākumu attiecināšanu uz citām dalībvalstīm. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nemazinās ar buflomedila lietošanu saistītu nopietnu kardiālu un neiroloģisku nevēlamu blakusparādību risku līdz klīniski pieņemamam līmenim.

Turklāt *CHMP* atzīmēja pierādījumus par ierobežotu buflomedila klīnisko efektivitāti, kas iegūti nesen veiktos klīniskos pētījumos.

Ņemot vērā nopietnās kardiālās un neiroloģiskās nevēlamas blakusparādības saistībā ar buflomedilu saturošu zāļu lietošanu normālos apstākļos, pierādījumus par ierobežotu klīnisko efektivitāti, kas nav pietiekama, lai kompensētu ar buflomedila lietošanu saistīto risku, kā arī vispārāztītās bažas par riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, *CHMP* uzskatīja, ka buflomedilu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

## **Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas pamatojums**

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā, ka, lietojot buflomedilu normālos apstākļos, ir ziņots par vairākām nopietnām kardiālām un neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām, jo īpaši gados vecākiem cilvēkiem;
- Komiteja uzskatīja, ka šajā kontekstā buflomedila šaurais terapeitiskais indekss rada nozīmīgas bažas, jo ar buflomedilu ārstētiem pacientiem ar perifēro asinsvadu slimību šā traucējuma rakstura dēļ pastāv pavājinātas nieru darbības varbūtība;
- Komiteja izteica bažas par strauju nieru darbības pasliktināšanos pacientiem ar perifēro asinsvadu slimību, kā dēļ nepieciešama regulāra un bieža uzraudzība;
- pamatojoties uz dažās dalībvalstīs jau īstenoto riska mazināšanas pasākumu ietekmes novērtējumu un zinātnisko publikāciju datiem, Komiteja uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nespētu atbilstoši samazināt nopietnu nevēlamu blakusparādību risku līdz klīniski pieņemamam līmenim;
- Komiteja uzskatīja, ka buflomedilu saturošām zālēm, veicot simptomātisku hroniskas perifēro asinsvadu slimības simptomu ārstēšanu, konstatēta tikai ierobežota klīniska efektivitāte;

- tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, Komiteja secināja, ka nopietnu kardiālu un neiroloģisku nevēlamu blakusparādību risks saistībā ar buflovedilu saturošu zāļu lietošanu simptomātiskai hroniskas perifēro asinsvadu slimības simptomu ārstēšanai normālos lietošanas apstākļos pārsniedz ierobežotos ieguvumus;
- tādēļ Komiteja uzskatīja, ka buflovedilu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība parastos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

Līdz ar to *CHMP* ieteica Eiropas Komisijai apturēt atzinuma I pielikumā minēto buflovedilu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības visās iesaistītajās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Šis atzinums aizstāj atzinumu par pagaidu pasākumiem, kas pieņemts 2011. gada 4. jūlijā.

Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāiesniedz viennozīmīgi dati, lai noteiktu populāciju, kurai buflovedila sniegtie ieguvumi pārliecinoši pārsniedz identificēto risku (skatīt III pielikumu).