

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għas-sospensjoni tat-tqegħid fis-suq u l-użu tal-prodotti ppreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil (ara l-Anness I)

Is-sustanza buflomedil hija aġent adrenolittiku tat-tip α1 u α2 b'karatteristiċi važoattivi u emoreoloġiċi, li żżid il-fluss tad-demem fil-mikroċirkolazzjoni kif ukoll l-ossigenazzjoni tat-tessuti. Mediċini li fihom il-buflomedil huma awtorizzati u mqiegħda fis-suq fi 12-il pajjiż tal-UE permezz ta' proċeduri nazzjonali u fl-UE kienu ġew awtorizzati l-ewwel fl-1974, fi Franza. Il-buflomedil hija attwalment approvat fi Franza fil-kura ta' "sintomi ta' mard sintomatiku okklussiv arterjali periferali (PAOD fi Stadju II)". Id-doża massima approvata ta' kuljum f'pazjenti b'funzjonament renali normali hija ta' 600 mg u ta' 300 mg f'pazjenti b'indeboliment renali. L-użu tal-buflomedil skont dawn il-kundizzjonijiet jitqies li huwa taħt kundizzjonijiet normali ta' użu.

Preċedentement, Franza wettqet żewġ investigazzjonijiet ta' farmakovigilanza u ta' tossikovigilanza, wara rapporti ta' avveniment avversi serji (SAEs) kardijaċi u tas-sistema nervuża assoċjati mal-użu tal-buflomedil. F'dawn l-inkjesti, l-SAEs irrapportati tas-sistema nervuża kienu jikkonsistu prinċipalment minn konvulżjonijiet, majoklonja u status epilepticus filwaqt li l-SAEs kardijaċi kienu jikkonsistu prinċipalment minn takikardja, pressjoni baxxa, disturbi fir-ritmi ventrikulari u arrest kardijaku. Wara dawn l-inkjesti, Franza ħadet numru ta' azzjonijiet regolatorji nazzjonali biex timminimizza r-riskju ta' avvenimenti avversi assoċjati mal-buflomedil. F'Diċembru 2010, twettqet valutazzjoni ulterjuri Franċiża tal-benefiċċju-riskju tal-buflomedil, u wara dan l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Franċiża ssuspendiet l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq Franċiżi kollha għal prodotti li fihom il-buflomedil. B'riżultat ta' dan, awtomatikament inbdiet proċedura skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Il-proċedura bdiet matul il-laqgħa tas-CHMP ta' Frar 2011.

Diskussjoni dwar is-sigurtà

Is-CHMP innota reviżjoni tad-dejta Franċiża ta' Eudravigilance li analizzat rapporti spontanji assoċjati ma' kura bil-buflomedil, biex jidentifika każi fejn seħħew reazzjonijiet kardijaċi u newroloġiċi taħt dozi terapewtiċi normali (jiġifieri massimu ta' 600 mg kuljum għall-formulazzjoni tal-pillola orali). Is-CHMP ikkunsidra wkoll reviżjoni tad-database ta' rapporti dwar każi individwali ta' sigurtà (ICSR) mwettqa mill-MAH, biex jidentifika każi ta' avvenimenti avversi kardjoloġiċi jew newroloġiċi taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, jiġifieri każi fejn id-doża ma kinitx taqbeż id-doża massima ta' kuljum ta' 600 mg, każi ta' dozi eċċessivi aċċidentali jew każi li jinkludu pazjenti b'indeboliment renali magħruf li kienu jeħtieġu aġġustament tad-doża. Is-CHMP eżamina wkoll reviżjoni tad-dejta kollha disponibbli dwar każi individwali ta' sigurtà relatati mal-buflomedil, imwettqa mill-MAH, abbażi tad-dejta dwar is-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq mid-database ta' Abbott Laboratories dwar is-sigurtà globali u mid-database ta' Amdipharm dwar is-sigurtà, mill-letteratura medika ppubblikata (madwar id-dinja) u minn għadd ta' sorsi oħra, inkluż minn Ċentri għall-Kontroll tal-Velenu/Tossikoloġiku u minn Awtoritajiet Regolatorji.

Avvenimenti avversi serji kardjovaskulari u newroloġiċi taħt kundizzjonijiet normali ta' użu

Ir-reviżjoni ta' Eudravigilance identifikat 74 każ ta' avvenimenti avversi assoċjati mal-buflomedil, b'total ta' 35 każ li rreġistraw avvenimenti avversi kardijaċi u 39 każ li rreġistraw avvenimenti avversi newroloġiċi. Minn dawn il-każi, ġew identifikati total ta' 12-il każ li fihom il-pazjenti kienu rċevew kura fil-firxa massima terapewtika (jiġifieri sa 600 mg kuljum) tal-buflomedil. Kien hemm 6 każi ta' avvenimenti avversi serji kardjovaskulari u 6 każi newroloġiċi. Minkejja li t-12-il każ kienu kkomplicati permezz ta' kundizzjonijiet kliniċi sottostanti u mediċini konkonnattanti oħra, is-CHMP ikkunsidra li kienu jikkonfermaw ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji assoċjati mal-użu tal-buflomedil taħt kundizzjonijiet normali ta' użu.

Ir-reviżjoni tal-MAH tad-database tal-ICSR identifikat 33 każ li kienu jinvolvu l-użu ta' doża massima ta' kuljum ta' 600 mg. Minn dawn, ingabru total ta' 21 każ ta' avvenimenti avversi newroloġiċi. Pazjent wieħed esperjenza konvulżjonijiet wara li kien ħa żewġ pilloli ta' 300 mg fl-istess ħin minflok żewġ pilloli BID. Is-CHMP kien tal-opinjoni li din id-dejta uriet ir-riskji assoċjati mal-buflomedil fid-dawl tal-margini terapewtiċi dejjaq tiegħu. Barra minn hekk, ingabru 32 avveniment avvers kardjoloġiku; l-aktar reazzjonijiet frekwenti kienu takikardja, pressjoni għolja, fwawar u pressjoni baxxa.

Avvenimenti avversi serji kardjovaskulari u newroloġiċi f'pazjenti anzjani u f'pazjenti b'indeboliment renali

Ir-reviżjoni tal-MAH tad-database tal-ICSR identifikat 5 każi b'dożaġġ magħruf li seħħew f'pazjenti anzjani li kienu jeħtieġu aġġustament tad-doża. L-ADRs irrapportati kienu prinċipalment relatati ma' ADRs serji newroloġiċi u kardjovaskulari. Minbarra dawn il-5 każi, ġew identifikati żewġ każi oħra relatati ma' indeboliment renali, fejn id-doża ma kinitx magħrufa. Barra dan, reviżjoni tad-dejta kollha disponibbli dwar każi individwali ta' sigurtà relatati mal-buflomedil identifikat 28 każ ta' doži eċċessivi f'pazjenti anzjani (il fuq minn 65 sena). F'70% tal-każi, id-doża tal-buflomedil li ngħatat mill-pazjenti ma kinitx adegwata minħabba insuffiċjenza renali sottostanti. Is-CHMP innota wkoll iż-żewġ inkjesti Franciżi ta' farmakoviġilanza li kienu jkopru l-perjodu 1998 sa 2004 u 2006 sa 2009. Dawn irrapportaw 188 u 26 pazjent rispettivament li esperjenzaw AEs. L-età medja kienet ta' 70.2 u ta' 71.6 sena, rispettivament.

Sigurtà tal-formulazzjoni injettabbli tal-buflomedil

Is-CHMP wettaq ukoll valutazzjoni separata dwar is-sigurtà tal-formulazzjonijiet parenterali tal-buflomedil, li jintużaw fl-isptarijiet fil-kura ta' iskemija severa kronika tal-riglejn. Is-CHMP innota li mill-24 każ irrapportati (madwar 5% tar-reażjonijiet avversi kollha tal-medicina rreġistrati fid-database tal-MAH), il-maġġoranza (13 minn 24) kienu każi ta' doża eċċessiva aċċidentali. Filwaqt li jirrikonoxxi n-natura jatroġenika tal-każi irrapportati, is-CHMP ikkunsidra li dawn il-każi jipprovdu evidenza b'appoġġ tar-riskji kardjovaskulari u newroloġiċi tal-buflomedil, peress li l-avvenimenti avversi kienu nnotati f'pazjenti li ngħataw darbtejn id-doża ta' kuljum, li jissuġġerixxu li r-riskji huma assoċjati ma' doži eċċessivi ta' daqs relattivament żgħir. Skont l-indikazzjoni approvata, il-formulazzjoni tal-injezzjoni tal-buflomedil tintuża biex tinbeda terapija PAOD, li għandha tiġi segwita minn qalba għal terapija orali. Bħala riżultat, meta indirizza r-riskju-benefiċċju tal-buflomedil taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, is-CHMP assumu qalba għal formulazzjonijiet orali u għalhekk ikkunsidra li jeħtieġ li r-riskju/benefiċċju tal-buflomedil injettabbli jiġi kkunsidrat fid-diskussjoni ġenerali tar-riskju-benefiċċju tal-buflomedil.

Konkluzjonijiet ġenerali dwar is-sigurtà

Fil-qosor, is-CHMP ikkonkluda li l-użu tal-buflomedil huwa assoċjat ma' għadd ta' avvenimenti serji kardjoloġiċi (prinċipalment takikardja, pressjoni baxxa, disturbi fir-ritmu ventrikulari u arrest kardijaku) u newroloġiċi (prinċipalment konvulżjonijiet, majoklonja u status epilepticus), li jseħħu taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, partikularment f'pazjenti anzjani, li predominantement huma l-popolazzjoni ta' pazjenti rilevanti għall-indikazzjoni approvata. Dawn ir-riskji huma aggravati mill-fatt li l-buflomedil huwa sustanza b'indici terapewtiku dejjaq u li l-kura bil-buflomedil teħtieġ adattament tad-doża biex taġġusta għall-funzjoni renali. Jekk l-adattament tad-doża ma jsirx sew, dan iwassal għal tossiċità serja u ta' periklu għall-ħajja. Dan huwa ta' tħassib partikolari peress li pazjenti b'mard periferali vaskulari huma intrinsikament probabbli li jesperjenzaw tnaqqis fil-funzjoni renali minħabba n-natura tal-kundizzjoni tagħhom.

Miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju

Wara valutazzjoni tal-PSUR Ewropew u valutazzjoni shiħa tal-benefiċċju-riskju li tlestiet mill-MAH f'Jannar 2010, il-MAH ippropona għadd ta' miżuri biex jindirizza t-tħassib identifikat. Bosta indikazzjonijiet preċedentement irreġistrati madwar l-UE tneħħew u l-indikazzjoni ġiet ristretta għall-*Kura sintomatika ta' mard periferali vaskulari kroniku (stadju 2) (claudication intermittenti)*, li jġibha konformi mal-SmPC Franciż. Ġiet introdotta wkoll il-ħtieġa li l-funzjoni renali tiġi kkunsidrata. Is-CHMP irrikonoxxa li l-varjazzjonijiet biex jimplimentaw l-armonizzazzjoni Ewropea tal-SmPC għadhom għaddejnin f'xi pajjiżi imma nnota li l-RMP propost minn Amdipharm f'Mejju 2010 kien bażikament ekwivalenti għall-RMPs diġà implimentati fi Franza. Is-CHMP innota wkoll li dejta ta' farmakoviġilanza u ta' tossikoviġilanza ma turi l-ebda titjib fil-profil ta' sigurtà tal-buflomedil minkejja l-implimentazzjoni tal-RMP fi Franza fl-2006; minflok, ġiet osservata żieda ta' darbtejn fl-użu ħażin meta mqabbla mal-perjodu preċedenti. Is-CHMP ikkonkluda li minħabba s-similaritajiet bejn l-RMMs proposti u dawk implimentati fi Franza, huwa possibbli li jiġi konkluż dwar l-effikaċja tal-RMMs proposti, minkejja n-nuqqas ta' implimentazzjoni fl-istati membri kollha u li dawn il-miżuri mhumiex adegwati biex iwaqqfu l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi serji bil-buflomedil.

L-istudju osservazzjonali Thalès dwar l-użu tal-medicina

Is-CHMP innota wkoll ir-riżultati tal-istudju osservazzjonali Thalès dwar l-użu tal-medicina, li fih ħadu sehem 300 000 pazjent u li sar biex jevalwa l-impatt tal-RMMs implimentati fi Franza fuq mudelli ta' preskrizzjoni. L-istudju qabbel perjodu ta' referenza ta' 6 xhur qabel il-valutazzjoni

Franciża tal-2006 ma' żewġ perjodi ta' valutazzjoni ta' 6 xhur wara l-implimentazzjoni tal-RMMs li rriżultaw u ċ-ċirkolazzjoni ta' DHPC. L-istudju wera li madwar 30% tal-pazjent b'insuffiċjenza renali għadhom jirċievu doża eċċessiva, għalkemm għe nnotat li din kienet naqset minn 75% qabel id-DHPC. Is-CHMP kien tal-opinjoni li minkejja dan it-tnaqqis, il-perċentwal ta' pazjenti f'riskju baqa' għoli f'livell inaċċettabbli. Barra minn hekk, is-CHMP osserva bi tħassib li valutazzjoni inizjali tal-funzjoni renali saret biss f'20% tal-pazjenti u li l-kejl għat-tneħħija ta' creatinine sar biss fi 17% tal-pazjenti, minkejja r-rakkomandazzjonijiet tas-SmPC. Is-CHMP ikkonkluda li l-impatt tal-miżuri implimentati kien dgħajjef ħafna u li l-impatt mistenni tal-miżuri proposti ma kienx biżżejjed biex jindirizza b'mod adegwat ir-riskji identifikati osservati bil-buflomedil.

Wara spjegazzjoni orali li saret f'Lulju 2011, il-MAH intalab jipproponi miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju u għe mistoqsi jekk setgħetx tiġi identifikata popolazzjoni ristretta. Is-CHMP innota li r-reviżjonijiet addizzjonali proposti lill-SmPC, ir-restrizzjoni tal-popolazzjoni billi l-indikazzjoni PAOD tkompli titnaqqas u r-reviżjoni tat-test tal-kontraindikazzjoni f'indeboliment renali sever sabiex titjeb il-konformità għall-preskrizzjoni fil-każ ta' insuffiċjenza renali. Is-CHMP innota wkoll il-proposta tal-MAH biex inaqqas id-daqs tal-pakkett, biex jiġu mminimizzati l-konsegwenzi ta' doża eċċessiva intenzjonali. Is-CHMP innota li l-MAH ma pproponiex l-irtirar tal-formulazzjoni tal-pilloli ta' 300 mg. Is-CHMP ikkunsidra li l-proposta għal websajt iddedikata għall-buflomedil mhijiex probabbli li ttejjeb b'mod sinifikanti l-għarfien ta' dawk li jippreskrivu, peress li għodda preċedenti ta' komunikazzjoni diġà implimentata fi Franza ma kienetx biżżejjed biex itejjeb il-konformità mal-indikazzjonijiet u l-monitoraġġ renali. Fir-rigward tal-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza proposti, is-CHMP kien tal-opinjoni li s-sejbien ta' sinjal ma għadux prijorità, minħabba li r-riskji assoċjati mal-buflomedil issa ġew identifikati u kkonfermati. Wara li evalwa t-totalità tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju proposti mill-MAH, is-CHMP ikkonkluda li minħabba r-riskju ogħli bil-buflomedil, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali u f'pazjenti anzjani, ma setgħu jiġu identifikati l-ebda miżuri biex inaqqsu r-riskji assoċjati mal-buflomedil għal livelli aċċettabbli.

Sommarju ġenerali dwar is-sigurtà u dwar miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju

Fir-rigward tas-sigurtà, is-CHMP ikkonkluda li l-użu tal-buflomedil huwa assoċjat ma' numru ta' avvenimenti avversi serji kardjoloġiċi (prinċipalment takikardja, pressjoni baxxa, disturbi fir-ritmu ventrikulari u arrest kardijaku) u newroloġiċi (prinċipalment konvulżjonijiet, majoklonja u status epilepticus), li jseħħu taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, partikularment f'pazjenti anzjani, li predominantement huma l-popolazzjoni ta' pazjenti rilevanti għall-indikazzjoni approvata. Dawn ir-riskji huma aggravati mill-fatt li l-buflomedil hija sustanza b'indici terapewtiku dejjaq u li l-kura bil-buflomedil teħtieġ adattament tad-doża biex taggħusta għal funzjoni renali. Jekk l-adattament tad-doża ma jsirx sew, dan iwassal għal tossiċità serja u ta' periklu għall-ħajja. Dan huwa ta' tħassib partikolari peress li pazjenti b'mard periferali vaskulari huma intrinsikament probabbli li jesperjenzaw tnaqqis fil-funzjoni renali minħabba n-natura tal-kundizzjoni tagħhom.

Fir-rigward tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju, is-CHMP innota l-proposti tal-MAH imma kkunsidra li dawn mhumiex probabbli li jkun biżżejjed biex jipprevjenu l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi serji kardijaċi u newroloġiċi taħt kundizzjonijiet normali ta' użu u lanqas ma jnaqqsu r-riskji identifikati sew ta' dozi eċċessivi aċċidentali u ta' nuqqas ta' konformità mal-monitoraġġ tal-funzjoni renali assoċjat mal-użu tal-buflomedil għal livell aċċettabbli. Is-CHMP innota li skont l-esperjenza Franciża (inklużi r-riżultati tal-istudju Thalès u l-pubblikazzjoni minn Bruhat et al.), każi ta' non-konformità mad-doża rakkomandata, in-nuqqas ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali u n-nuqqas ta' monitoraġġ tal-funzjoni renali jippersistu, li jirriżultaw f'każi ta' avvenimenti avversi serji, li mhuwiex aċċettabbli għal prodott li l-uniku benefiċċju tiegħu huwa livell limitat ta' effikaċja fl-indikazzjoni ta' mard vaskulari periferali tar-riglejn. Peress li Pjan għall-Ġestjoni tar-Riskju (RMP) propost fil-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura ta' dan l-Artikolu 107 huwa ekwivalenti għall-RMP Franciż implimentat fl-2006, is-CHMP kien għalhekk tal-opinjoni li huwa possibbli li jiġi konkluż dwar l-effikaċja tal-RMMs proposti, minkejja n-nuqqas ta' implimentazzjoni fl-istati membri kollha.

Wara li evalwa l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju proposti mill-MAH, is-CHMP ikkonkluda li minħabba r-riskju għoli bil-buflomedil, speċjalment f'pazjenti b'mard vaskulari avanzat u/jew bid-dijabete u b'sindrome metabolika, f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali u f'pazjenti anzjani, ma setgħu jiġi identifikati l-ebda miżuri jew biżżejjed miżuri biex inaqqsu r-riskji assoċjati mal-buflomedil għal livell aċċettabbli.

Diskussjoni dwar l-effikaċja

Is-CHMP innota d-dejta dwar l-effikaċja sottomessa mill-MAH, inkluż l-istudju relattivament riċenti, kbir, ikkontrollat bi placebo LIMB (Limbs Internazzjonali Buflomedil Mediċinali). Fir-rigward tal-

istudju LIMB, ir-riżultati indikaw tendenza ta' tnaqqis fis-sintomi (deterjorazzjoni sintomatika ta' PAOD, amputazzjonijiet) għalkemm kien hemm żieda f'avvenimenti kardjovaskulari (MI, puplesija, mwiet kardjovaskulari (CV)). Madankollu, is-CHMP innota li l-analiżi ma wrietx sinifikanza statistika u li r-riżultati għalhekk ma kienux jippermettu li jiġi konkluż dwar tnaqqis statistikament sinifikanti fl-endpoint primarju kkombinat meta mqabbel ma' placebo. B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li d-dejta klinika sottomessa b'appoġġ tal-effikaċja tal-buflomedil kienet limitata. Konsegwentement, filwaqt li l-effikaċja baqgħat ġeneralment l-istess sa mill-għoti tal-MA inizjali, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-evidenza disponibbli ma tappoġġjax l-effikaċja klinika sinifikanti tal-buflomedil fuq avvenimenti kardjovaskulari u fuq id-distanza tal-mixi.

Valutazzjoni ġenerali tal-benefiċċju-riskju

Fir-rigward ta' sigurtà, is-CHMP ikkonkluda li l-użu tal-buflomedil huwa assoċjat ma' għadd ta' avvenimenti serji kardjoloġiċi (prinċipalment takikardja, pressjoni baxxa, disturbi fir-ritmu ventrikulari u arrest kardijaku) u newroloġiċi (prinċipalment konvulżjonijiet, majoklonja u status epilepticus), li jseħħu taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, partikularment f'pazjenti anzjani, li predominantement huma l-popolazzjoni ta' pazjenti rilevanti għall-indikazzjoni approvata. Dawn ir-riskji huma aggravati mill-fatt li l-buflomedil hija sustanza b'indici terapewtiku dejjaq u li l-kura bil-buflomedil teħtieġ adattament tad-doża biex taggħusta għal funzjoni renali. Jekk l-adattament tad-doża ma jsirx sew, dan iwassal għal tossiċità serja u ta' periklu għall-ħajja. Dan huwa ta' tħassib partikulari peress li pazjenti b'mard periferali vaskulari huma intrinsikament probabbli li jesperjenzaw tnaqqis fil-funzjoni renali minħabba n-natura tal-kundizzjoni tagħhom. Ittenna wkoll it-tħassib fir-rigward tad-deterjorazzjoni rapida tal-funzjoni renali f'dawn il-pazjenti, li jeħtieġu monitoraġġ regolari u frekwenti.

Is-CHMP evalwa l-impatt tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju preċedentement implimentati fi Franza, li prinċipalment kienu jikkonsistu minn reviżjonijiet għall-SmPC u komunikazzjoni u nnota l-estensjoni proposta ta' dawn il-miżuri lil stati membri oħra. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju proposti mill-MAH mhumiex probabbli li jnaqqsu l-avvenimenti avversi serji kardijaċi u newroloġiċi assoċjati mal-użu tal-buflomedil għal livell klinikament aċċettabbli.

Barra minn hekk, is-CHMP innota l-evidenza tal-effikaċja klinika limitata tal-buflomedil, kif intweriet fil-provi kliniċi riċenti.

Bħala konklużjoni, b'kunsiderazzjoni tal-avvenimenti avversi serji kardijaċi u newroloġiċi assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, l-evidenza ta' effikaċja klinika limitata li mhijiex biżżejjed biex tikkumpensa għar-riskji assoċjati mal-użu tal-buflomedil u t-tħassib stabbilit dwar l-effikaċja tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil mhuwiex pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu.

Ir-raġunijiet għas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra li għadd ta' avvenimenti avversi serji kardijaċi u newroloġiċi ġew irrapportati bl-użu tal-buflomedil taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, b'mod partikolari f'pazjenti anzjani.
- Il-Kumitat ikkunsidra li f'dan il-kuntest, l-indici terapewtiku dejjaq tal-buflomedil huwa ta' tħassib maġġuri, peress li pazjenti b'mard vaskulari periferali li jirċievu kura bil-buflomedil huma intrinsikament probabbli li jesperjenzaw tnaqqis fil-funzjoni renali, minħabba n-natura tal-kundizzjoni tagħhom.
- Il-Kumitat qajjem tħassib dwar id-deterjorazzjoni rapida tal-funzjoni renali f'pazjenti b'mard vaskulari periferali, li jeħtieġu monitoraġġ regolari u frekwenti.
- Il-Kumitat ikkunsidra, abbażi tal-valutazzjoni tal-impatt ta' miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju diġà implimentati f'xi Stati Membri u tal-letteratura ppubblikata, li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju proposti mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq mhumiex sejrin ikunu kapaċi li jnaqqsu b'mod adegwat ir-riskji ta' avvenimenti avversi serji għal livell klinikament aċċettabbli.
- Il-Kumitat ikkunsidra li prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil urew biss effikaċja klinika limitata fil-kura sintomatika ta' mard vaskulari periferali kroniku.

- Il-Kumitat għalhekk ikkonkluda, fid-dawl tad-dejta disponibbli, li r-riskji ta' avvenimenti avversi serji kardijaċi u newroloġiċi assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil fil-kura sintomatika ta' mard vaskulari periferali kroniku, taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, jегħlbu l-benefiċċji limitati.
- Il-kumitat għalhekk ikkunsidra li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil mhuwiex pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu.

Konsegwentement, is-CHMP irrakkomanda lill-Kummissjoni Ewropea s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq ta' prodotti mediċinali li fihom il-buflomedil elenkati fl-Anness I tal-Opinjoni fl-Istati Membri kollha kkonċernati tal-UE. Din l-opinjoni tiegħu post l-opinjoni dwar miżuri temporanji adottata fl-4 ta' Lulju 2011.

Għat-tneħħija tas-sospensjoni, id-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandhom jipprovdu dejta konvinċenti li tidentifika popolazzjoni li fuqha l-benefiċċji tal-buflomedil jегħlbu b'mod ċar ir-riskji identifikati tiegħu (ara l-Anness III).