

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia sprzedaży i stosowania  
produktów przedstawione przez EMA**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających buflomedyl (patrz Aneks I)**

Buflomedyl to środek o działaniu  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -adrenolitycznym, o właściwościach wazoaktywnych i hemoreologicznych zwiększający przepływ krwi w mikrokrążeniu oraz natlenowanie tkanek. Leki zawierające buflomedyl są dopuszczone do obrotu i sprzedawane w 12 krajach UE według procedur krajowych i zostały po raz pierwszy dopuszczone we Francji w 1974 r. Buflomedyl jest aktualnie zarejestrowany we Francji w leczeniu „objawowej choroby obwodowych naczyń tętniczych stadium II”. Zarejestrowana maksymalna dawka u pacjentów o prawidłowej czynności nerek to 600 mg, a u pacjentów z niewydolnością nerek to 300 mg. Stosowanie buflomedylu w tych schorzeniach jest rozważane w warunkach prawidłowego stosowania.

We Francji przeprowadzono wcześniej dwa badania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i toksyczności, które były rezultatem raportów o poważnych zdarzeniach niepożądanych ze strony układu nerwowego i sercowego w związku ze stosowaniem buflomedylu. Poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu nerwowego zgłoszone w powiadomieniach to głównie drgawki, mioklonie i stan padaczkowy natomiast poważne zdarzenia niepożądane dotyczące serca obejmowały głównie tachykardia, niedociśnienie, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie krążenia. Po tych powiadomieniach we Francji przeprowadzono szereg krajowych działań regulacyjnych mających na celu ograniczenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z buflomedylem. W grudniu 2010 r. we Francji przeprowadzono kolejną ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla buflomedylu, po czym właściwe organy narodowe zawiesiły wszystkie dopuszczenia do obrotu dla produktów zawierających buflomedyl. W wyniku tego wszczęto automatycznie procedurę według art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Procedura rozpoczęła się podczas zebrania CHMP w lutym 2011 r.

### **Omówienie bezpieczeństwa**

CHMP dokonał przeglądu francuskich danych Eudravigilance analizujących spontaniczne raporty związane z leczeniem za pomocą buflomedylu w celu identyfikacji przypadków, gdzie reakcje kardiologiczne i neurologiczne wystąpiły przy zwykłych dawkach terapeutycznych (tj. maksymalnie 600 mg na dobę w przypadku postaci tabletki doustnej). CHMP rozważył także przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny przegląd bazy danych raportów bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych przypadków (ang. individual case safety reports, ICSR) w celu identyfikacji przypadków zdarzeń niepożądanych o charakterze kardiologicznym lub neurologicznym w warunkach prawidłowego stosowania tj. przypadków, gdzie dawka nie przekraczała maksymalnej dawki dobowej 600 mg, przypadków przypadkowego przedawkowania lub przypadków obejmujących pacjentów ze znaną niewydolnością nerek i wymagających dostosowania dawki. CHMP zbadał także przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny przegląd wszystkich dostępnych danych bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych przypadków związanych z buflomedylem na podstawie danych bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu z globalnej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa firmy Abbott Laboratories, bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa Amdipharm, opublikowanego (na całym świecie) piśmiennictwa medycznego oraz szeregu innych źródeł, w tym centrów kontroli toksykologii/zatruc i władz regulacyjnych.

#### *Poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym i neurologicznym w warunkach prawidłowego stosowania*

Analiza EudraVigilance pozwoliła zidentyfikować 74 przypadki zdarzeń niepożądanych związanych z buflomedylem, w tym łącznie 35 przypadki rejestrujące zdarzenia niepożądane o charakterze kardiologicznym i 39 przypadków rejestrujących zdarzenia niepożądane o charakterze neurologicznym. Wśród tych przypadków zidentyfikowano łącznie 12, gdzie pacjenci byli leczeni maksymalnym zakresem terapeutycznym dawki (tj. do 600 mg na dobę) buflomedylu. Było to 6 przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych o charakterze kardiologicznym i 6 przypadków o charakterze neurologicznym. Chociaż tych 12 przypadków było powikłanych przez zasadnicze stany kliniczne i inne stosowane jednocześnie leki, CHMP uznał je za potwierdzenie ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem buflomedylu w warunkach prawidłowego stosowania.

Przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny przegląd bazy danych ICSR pozwolił zidentyfikować 33 przypadki obejmujące stosowanie maksymalnej dawki dziennej 600 mg. Wśród nich uzyskano łącznie 21 przypadków zdarzeń niepożądanych o charakterze neurologicznym. Jeden pacjent doświadczył drgawek po przyjęciu jednocześnie dwóch tabletek 300 mg zamiast dwóch tabletek

dwukrotnie w ciągu dnia. W opinii CHMP te dane wykazują ryzyko związane z buflomedylem z punktu widzenia jego wąskiego marginesu terapeutycznego. Dodatkowo uzyskano 32 zdarzenia niepożądane o charakterze kardiologicznym. Do najczęściej występujących reakcji należały tachykardia, nadciśnienie, zaczerwienienie twarzy i niedociśnienie.

*Poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym i neurologicznym u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek*

Przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny przegląd bazy danych ICSR pozwolił zidentyfikować 5 przypadków o znanym dawkowaniu występujących u osób w podeszłym wieku, dla których wymagane było dostosowanie dawki. Zgłaszane niepożądane działania leku wiązały się głównie z reakcjami o charakterze neurologicznym i sercowo-naczyniowym. Oprócz tych 5 przypadków zidentyfikowano kolejne dwa wiążące się z niewydolnością nerek, gdzie dawka była nieznana. Oprócz tego przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa wszystkich dostępnych poszczególnych przypadków związanych z buflomedylem pozwolił zidentyfikować 28 przypadków przedawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia). W 70% przypadków przyjęta przez pacjentów dawka buflomedylu była nieodpowiednia ze względu na występującą u nich niewydolność nerek. CHMP odnotował także dwa francuskie dochodzenia dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmujące okres od 1998 do 2004 i od 2006 do 2009. Zgłaszały one odpowiednio 188 i 26 pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych. Średnia wieku wynosiła odpowiednio 70,2 i 71,6 lat.

*Bezpieczeństwo buflomedylu w postaci do wstrzykiwań*

CHMP przeprowadził także oddzielną ocenę bezpieczeństwa postaci pozajelitowych buflomedylu, które są stosowane w warunkach szpitalnych do leczenia ciężkiego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. CHMP odnotował, że z 24 zgłoszonych przypadków (około 5% wszystkich niepożądanych działań leku zarejestrowanych w bazie danych) większość (13 z 24 przypadków) obejmowała przypadkowe przedawkowanie. Uznając jatrogenny charakter zgłoszonych przypadków CHMP uznał te przypadki za dowody wspierające ryzyko sercowo-naczyniowe i neurologiczne buflomedylu, ponieważ zdarzenia niepożądane notowano u pacjentów, którym podano dwukrotną dawkę dobową, co sugeruje, że ryzyko związane z przedawkowaniem jest względnie niskie. Według zarejestrowanego wskazania buflomedyl w postaci do wstrzykiwań służy do rozpoczęcia leczenia choroby obwodowych naczyń tętniczych, po której ma nastąpić przejście na terapię doustną. W wyniku tego rozwiązując kwestię stosunku ryzyka do korzyści buflomedylu w normalnych warunkach stosowania CHMP założył przejście na postaci doustne i dlatego uznał, że stosunek ryzyka do korzyści wstrzykiwanego buflomedylu wymaga rozważenia w zakresie ogólnego omawiania stosunku ryzyka do korzyści buflomedylu.

*Wnioski ogólne dotyczące bezpieczeństwa*

Podsumowując, CHMP stwierdził, że stosowanie buflomedylu wiąże się z licznymi zdarzeniami o charakterze kardiologicznym (głównie tachykardia, niedociśnienie, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie krążenia) oraz neurologicznym (głównie drgawki, mioklonie i stan padaczkowy), które występują w warunkach prawidłowego stosowania, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, którzy są główną populacją pacjentów istotną w zarejestrowanym wskazaniu. Na zwiększenie ryzyka stosowania buflomedylu ma dodatkowo wpływ fakt, że jest on substancją o niskim indeksie terapeutycznym i konieczne jest dostosowanie dawki buflomedylu w zależności od czynności nerek. Jeżeli dostosowanie dawki nie jest przeprowadzone prawidłowo, prowadzi to do ciężkiej i zagrażającej życiu toksyczności. Budzi to szczególne obawy, gdyż pacjenci z chorobą naczyń obwodowych są nieodłącznie narażeni na większe prawdopodobieństwo doświadczenia obniżenia czynności nerek ze względu na charakter ich schorzenia.

### **Środki ograniczenia ryzyka**

Po ocenie europejskiego raportu PSUR i pełnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka zakończonej przez podmiot odpowiedzialny w styczniu 2010 r., podmiot odpowiedzialny zaproponował szereg rozwiązań zidentyfikowanych problemów. Usunięto różne wskazania zarejestrowane wcześniej w UE i wskazanie ograniczono do *objawowego leczenia przewlekłej choroby naczyń obwodowych (stadium 2) (chromanie przestankowe)* uzgadniając je z francuską charakterystyką produktu leczniczego. Wprowadzono także potrzebę rozważenia czynności nerek. CHMP uznał, że w niektórych krajach nadal trwa wdrażanie zmian europejskiej harmonizacji charakterystyki produktu leczniczego, ale zauważył, że plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), zaproponowany przez Amdipharm w maju 2010 r., był w dużej mierze równoważny RMP już wdrożonym we Francji. CHMP odnotował także dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem

farmakoterapii i toksycznością, które wykazały brak poprawy profilu bezpieczeństwa buflomedylu mimo wdrożenia RMP we Francji w 2006 r.; zamiast tego zaobserwowano dwukrotny wzrost niewłaściwego stosowania w porównaniu z poprzednim okresem. CHMP stwierdził, że ze względu na podobieństwa między proponowanymi środkami ograniczania ryzyka i środkami wprowadzonymi we Francji możliwe jest wyciągnięcie wniosków na temat ich skuteczności mimo braku ich wdrożenia we wszystkich krajach członkowskich i środki te są nieadekwatne do zapobiegania występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z buflomedylem.

#### *Obserwacyjne badanie Thalès nad stosowaniem leku*

CHMP odnotował także wyniki badania obserwacyjnego Thalès nad stosowaniem leku obejmującego 300 000 pacjentów i przeprowadził ocenę wpływu wdrożonych środków ograniczenia ryzyka wdrożonych we Francji na zasadzie przepisywania przez lekarzy. Badanie obejmowało okres referencyjny 6 miesięcy przed francuską oceną w 2006 r. z dwoma 6-miesięcznymi okresami oceny po wdrożeniu uzyskanych środków ograniczania ryzyka i opublikowaniu DHPC. Badanie wykazało, że około 30% pacjentów z niewydolnością nerek nadal otrzymuje nadmierną dawkę, chociaż odnotowano spadek w stosunku do 75% przed publikacją DHPC. W opinii CHMP, mimo tego ograniczenia odsetek narażonych pacjentów pozostawał niedopuszczalnie wysoki. Ponadto CHMP zaobserwował z obawą, że wstępna ocena czynności nerek została przeprowadzona u jedynie 20% pacjentów, a pomiary klirensu kreatyniny przeprowadzono u jedynie 17% pacjentów, mimo zaleceń w charakterystyce produktu leczniczego. CHMP stwierdził, że wdrożone środki miały bardzo niski wpływ i oczekiwany wpływ proponowanych środków był niewystarczający do adekwatnego rozwiązania zidentyfikowanego ryzyka obserwowanego w przypadku buflomedylu.

Po ustnym wyjaśnieniu w lipcu 2011 r. do podmiotu odpowiedzialnego zwrócono się o zaproponowanie dalszych środków ograniczenia ryzyka i spytano, czy może zidentyfikować ograniczoną populację. CHMP odnotował proponowane dodatkowe poprawki charakterystyki produktu leczniczego, w których ograniczono populację przez dalsze zawężenie wskazania choroby obwodowych naczyń tętniczych i zredagowano zapis przeciwwskazań w ciężkiej niewydolności nerek, w celu poprawy zgodności w razie przepisywania w przypadku niewydolności nerek. CHMP odnotował także, że podmiot odpowiedzialny zaproponował zmniejszenie rozmiaru opakowania, aby ograniczyć konsekwencje celowego przedawkowania. CHMP odnotował, że podmiot odpowiedzialny nie zaproponował wycofania postaci tabletek 300 mg. CHMP rozważył propozycję utworzenia strony internetowej poświęconej buflomedylowi i uznał, że jest mało prawdopodobne, aby w istotny sposób poprawiła ona świadomość lekarzy przepisujących, ponieważ wcześniejsze narzędzia przekazywania informacji już wdrożone we Francji były niewystarczające pod względem poprawy przestrzegania wskazań i monitorowania czynności nerek. W przypadku proponowanych dodatkowych działań obejmujących nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii opinia CHMP była taka, że wykrywanie sygnału nie jest już priorytetowe, biorąc pod uwagę, że ryzyko związane z buflomedylem jest już zidentyfikowane i potwierdzone. Oceniając całość środków ograniczania ryzyka zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny, CHMP stwierdził, że uwzględniając wysokie ryzyko związane z buflomedylem, zwłaszcza u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku nie udało się zidentyfikować środków ograniczenia ryzyka związanego z buflomedylem do dopuszczalnego poziomu.

#### **Ogólne streszczenie bezpieczeństwa i środków ograniczenia ryzyka**

Pod względem bezpieczeństwa CHMP stwierdził, że stosowanie buflomedylu wiąże się z licznymi zdarzeniami o charakterze kardiologicznym (głównie tachykardia, niedociśnienie, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie krążenia) oraz neurologicznym (głównie drgawki, mioklonie i stan padaczkowy), które występują w warunkach prawidłowego stosowania, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, które są główną populacją pacjentów istotną w zarejestrowanym wskazaniu. Na zwiększenie ryzyka stosowania buflomedylu ma dodatkowo wpływ fakt, że jest on substancją o niskim indeksie terapeutycznym i konieczne jest dostosowanie dawki buflomedylu w zależności od czynności nerek. Jeżeli dostosowanie dawki nie jest przeprowadzone prawidłowo, prowadzi to do ciężkiej i zagrażającej życiu toksyczności. Budzi to szczególne obawy, gdyż pacjenci z chorobą naczyń obwodowych są nieodłącznie narażeni na większe prawdopodobieństwo doświadczenia obniżenia czynności nerek ze względu na charakter ich schorzenia.

Pod względem środków ograniczenia ryzyka CHMP odnotował propozycje podmiotu odpowiedzialnego, ale uznał, że jest mało prawdopodobne, że w wystarczającym stopniu zapobiegną one wystąpieniu poważnych zdarzeń o charakterze kardiologicznym i neurologicznym w warunkach prawidłowego stosowania lub ograniczą do dopuszczalnego poziomu dobrze zidentyfikowane ryzyko związane z przypadkowym przedawkowaniem oraz nieprzestrzeganiem monitorowania czynności nerek związane ze stosowaniem buflomedylu. CHMP odnotował, że zgodnie z doświadczeniami francuskimi (w tym wynikami badania Thalès oraz publikacją autorstwa

Bruhat et al.) utrzymują się przypadki nieprzestrzegania zalecanej dawki, braku dostosowywania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek oraz braku monitorowania czynności nerek powodujące przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych, co jest niedopuszczalne w przypadku produktu, którego jedyną korzyścią jest ograniczony poziom skuteczności we wskazaniu choroby naczyń obwodowych kończyn dolnych. Ponieważ zaproponowany zgodnie z zakresem niniejszej procedury według art. 107 RMP jest równoważny francuskiemu RMP wdrożonemu w 2006 r., opinia CHMP mówiła, że możliwe jest wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności proponowanych środków ograniczenia ryzyka mimo braku ich wdrożenia we wszystkich krajach członkowskich.

Oceniając środki ograniczania ryzyka zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny, CHMP stwierdził, że uwzględniając wysokie ryzyko związane z buflomedylem, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą naczyń i/lub cukrzycą oraz zespołem metabolicznym, u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku nie udało się zidentyfikować środków ograniczenia ryzyka związanego z buflomedylem do dopuszczalnego poziomu.

### **Omówienie skuteczności**

CHMP odnotował dane dotyczące skuteczności przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, w tym z względnie dużego badania LIMB (ang. Limbs International Medicinal Buflomedil) kontrolowanego za pomocą placebo. Jeżeli chodzi o badanie LIMB, wyniki wskazują na trend spadku objawów (objawowe pogorszenie choroby obwodowych naczyń tętniczych, amputacje), chociaż wystąpiło nasilenie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar, zgony sercowo-naczyniowe). Jednakże CHMP odnotował, że analiza nie wykazała istotności statystycznej i dlatego wyniki nie pozwalają wyciągnąć wniosków na temat statystycznie istotnego zmniejszenia w połączonych pierwszorzędowych punktach końcowych w porównaniu z placebo. Ogólnie CHMP uznał, że przedstawione dane kliniczne wspierające skuteczność buflomedylu są ograniczone. W konsekwencji, chociaż skuteczność pozostaje zasadniczo niezmienną od czasu przyznania początkowego dopuszczenia do obrotu, opinia CHMP mówiła, że dostępne dane nie wspierają istotnej klinicznie skuteczności buflomedylu pod względem zdarzeń sercowo-naczyniowych i długości spaceru.

### **Ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Pod względem bezpieczeństwa CHMP stwierdził, że stosowanie buflomedylu wiąże się z licznymi zdarzeniami o charakterze kardiologicznym (głównie tachykardia, niedociśnienie, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie krążenia) oraz neurologicznym (głównie drgawki, mioklonie i stan padaczkowy), które występują w warunkach prawidłowego stosowania, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, które są główną populacją pacjentów istotną w zarejestrowanym wskazaniu. Na zwiększenie ryzyka stosowania buflomedylu ma dodatkowo wpływ fakt, że jest on substancją o niskim indeksie terapeutycznym i konieczne jest dostosowanie dawki buflomedylu w zależności od czynności nerek. Jeżeli dostosowanie dawki nie jest przeprowadzone prawidłowo, prowadzi to do ciężkiej i zagrażającej życiu toksyczności. Budzi to szczególne obawy, gdyż pacjenci z chorobą naczyń obwodowych są nieodłącznie narażeni na większe prawdopodobieństwo doświadczenia obniżenia czynności nerek ze względu na charakter ich schorzenia. Ponowiono także obawy dotyczące szybkiego pogorszenia się czynności nerek u tych pacjentów, wymagających regularnego i częstego monitorowania.

CHMP ocenił wpływ wdrożonych wcześniej we Francji środków ograniczenia ryzyka obejmujących głównie poprawki charakterystyki produktu leczniczego i informacje oraz odnotował proponowane rozszerzenie tych środków na inne kraje członkowskie. Jednakże CHMP uznał, że jest mało prawdopodobne, aby zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny środki ograniczenia ryzyka ograniczały do dopuszczalnego poziomu ciężkie zdarzenia niepożądane o charakterze kardiologicznym i neurologicznym związane ze stosowaniem buflomedylu.

Ponadto CHMP odnotował dowody na wykazaną w niedawnych badaniach klinicznych ograniczoną skuteczność kliniczną buflomedylu.

W podsumowaniu i biorąc pod uwagę poważne zdarzenia niepożądane o charakterze kardiologicznym i neurologicznym związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających buflomedyl, w warunkach prawidłowego stosowania dowody na ograniczoną skuteczność kliniczną są niewystarczające, aby skompensować ryzyko związane ze stosowaniem buflomedylu i zidentyfikowane obawy dotyczące skuteczności środków ograniczania ryzyka; CHMP uznał, że stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających buflomedyl w warunkach normalnego stosowania nie jest korzystny.

## Podstawy zawieszenia dopuszczeń do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył szereg poważnych zdarzeń niepożądanych o charakterze kardiologicznym i neurologicznym zgłaszanych w związku ze stosowaniem buflomedylu w warunkach prawidłowego stosowania, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.
- W tym kontekście Komitet uznał, że wąski indeks terapeutyczny buflomedylu ma duże znaczenie, gdyż pacjenci z chorobą naczyń obwodowych są nieodłącznie narażeni na większe prawdopodobieństwo doświadczania obniżenia czynności nerek ze względu na charakter ich schorzenia.
- Komitet podniósł także obawy dotyczące szybkiego pogorszenia się czynności nerek u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych wymagających regularnego i częstego monitorowania.
- Na podstawie oceny już wdrożonych w niektórych krajach członkowskich środków ograniczenia ryzyka i opublikowanego piśmiennictwa Komitet uznał, że zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny środki ograniczenia ryzyka nie byłyby w stanie adekwatnie zmniejszyć ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych o charakterze kardiologicznym i neurologicznym do dopuszczalnego klinicznie poziomu.
- Komitet uznał, że produkty lecznicze zawierające buflomedyl wykazywały jedynie ograniczoną skuteczność kliniczną w objawowym leczeniu przewlekłej choroby naczyń obwodowych.
- Dlatego Komitet stwierdził, że z punktu widzenia dostępnych danych ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych o charakterze kardiologicznym i neurologicznym związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających buflomedyl w leczeniu objawowej choroby naczyń obwodowych w warunkach prawidłowego stosowania przeważają ograniczone korzyści.
- Dlatego Komitet stwierdził, że stosunek ryzyka do korzyści dla produktów leczniczych zawierających buflomedyl nie jest korzystny w warunkach prawidłowego stosowania.

W konsekwencji CHMP zalecił Komisji Europejskiej zawieszenie dopuszczeń do obrotu dla produktów leczniczych zawierających buflomedyl wymienionych w Aneksie I opinii we wszystkich krajach członkowskich UE. Opinia zastępuje przyjętą 4 lipca 2011 r. opinię o środkach tymczasowych.

W celu zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne powinny dostarczyć przekonujące dane identyfikujące populację, dla której korzyści ze stosowania buflomedylu wyraźnie przewyższają zidentyfikowane ryzyko (patrz Aneks III).