

## **Liite II**

**EMAn tieteelliset päätelmät ja perusteet valmisteiden myynnin ja käytön peruuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee buflomediilia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Buflomediili on  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -adrenolyttinen aine, jolla on mikroverenkiertoa ja kudosten hapetusta lisääviä vasoaktiivisia ja hemoreologisia ominaisuuksia. Buflomediilia sisältäville lääkevalmisteille on myönnetty myyntilupa kansallisten menettelyjen kautta 12 EU-maassa, ja se hyväksyttiin ensimmäisenä Ranskassa 1974. Tällä hetkellä buflomediili on hyväksytty Ranskassa "symptomaattisen perifeerisen ahtauttavan valtimotaudin (vaiheen II PAOD) oireiden" hoitoon. Suurin hyväksytty päivittäisannos on 600 mg potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali ja 300 mg munuaisen vajaatoiminnasta kärsivillä. Buflomediilin käytön katsotaan olevan normaalia, kun tätä ohjeistusta käytetään.

Ranska on aiemmin tehnyt kaksi lääketurva- ja toksisuustutkimusta johtuen ilmoituksista, joita oli tehty buflomediilin käyttöön liittyvistä vakavista hermostollisista ja kardiologisista haittatapahtumista. Näissä tutkimuksissa kävi ilmi, että ilmoitetut hermostoon liittyvät vakavat haittatapahtumat olivat useimmiten kouristelua, myoklonus-pakkoliikkeitä ja status epilepticusta. Kardiologiset vakavat haittatapahtumat taas olivat yleensä takykardiaa, hypotensiota, kammiorytmihäiriöitä ja sydämenpysähdyksiä. Näiden tutkimusten tuloksena Ranska ryhtyi useisiin kansallisiin sääntelytoimiin minimoidakseen buflomediiliin liittyvien haittatapahtumien riskin. Joulukuussa 2010 Ranska suoritti buflomediilillä riskien ja hyötyjen lisäarvioinnin, minkä seurauksena Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomaisen peruutti Ranskan kaikki buflomediilia sisältävien valmisteiden myyntiluvat. Tästä seurasi muutetun direktiivin 2001/83/EY artiklan 107 mukaisen menettelyn automaattinen käynnistyminen. Menettely käynnistettiin lääkevalmistekomitean (CHMP) helmikuun 2011 kokouksessa.

## Turvallisuus

CHMP huomioi Ranskan Eudravigilance-lääketurvatietoja käsittelevän katsauksen, jossa analysoitiin buflomediilihoitoon liittyviä spontaaneja ilmoituksia. Komitean tarkoituksena oli tunnistaa tapaukset, joissa kardiologiset ja neurologiset reaktiot tapahtuivat normaaleja hoitoannoksia käytettäessä (ts. korkeintaan 600 mg vuorokaudessa käytettäessä suun kautta otettavia tabletteja). CMHP tarkasteli myös myyntiluvan haltijan yksittäisten tapausten turvallisuusraporttien (ICSR) tietokannasta kokoamaa katsausta. Komitean tarkoituksena oli tunnistaa ensinnäkin tapaukset, joissa kardiologiset ja neurologiset haittatapahtumat ilmenivät normaaleissa hoitoolosuhteissa, ts. käytettäessä korkeintaan 600 mg:n vuorokausiannosta, mutta myös tahattomat yliannostustapaukset tai tapaukset, joissa potilaalla oli tiedossa oleva, annoksen säätämistä vaativa munuaisten vajaatoiminta. CMHP tutki myös myyntiluvan haltijan tekemän buflomediiliin liittyvän katsauksen kaikkien saatavilla olevien yksittäistapausten turvallisuustiedoista. Katsauksen perustana ovat myyntiluvan jälkeen saadut turvallisuustiedot Abbott Laboratoriesin maailmanlaajuisesta turvallisuustietokannasta ja Amdipharmmin turvallisuustietokannasta, julkaistu lääketieteellinen kirjallisuus (maailmanlaajuisesti) ja muut lähteet, kuten toksikologia- ja myrkytystietokeskukset ja valvontaviranomaiset.

### *Vakavat kardiovaskulaariset ja neurologiset haittatapahtumat normaaleissa käyttöolosuhteissa*

EudraVigilance-katsaus tunnisti 74 buflomediiliin liittyvää haittatapahtumaa, joista kaikkiaan 35 tapausta oli kardiologisia ja 39 neurologisia haittatapahtumia. Näistä kaikkiaan 12 tapauksessa potilaita oli hoidettu buflomediiliannostuksella, joka oli maksimialueella (ts. korkeintaan 600 mg/vrk). Kardiovaskulaarisista tapauksista 6 ja neurologisista tapauksista 6 oli vakavia haittatapahtumia. Vaikka näitä 12 tapausta vaikeuttivat taustalla olevat kliiniset sairaudet ja samanaikaisesti käytettävät muut lääkkeet, CHMP katsoi tapausten varmistavan vakavien haittatapahtumien riskin, joka liittyy buflomediiliin käyttöön normaaleissa olosuhteissa.

Myyntiluvan haltijan ICSR-tietokantakatsauksesta tunnistettiin 33 tapausta, joissa oli käytetty 600 mg:n maksimaalista päiväannosta. Näistä kaikkiaan 21 tapauksessa havaittiin neurologisia haittatapahtumia. Yksi potilas sai kouristuksia otettuaan kerralla kaksi 300 mg:n tablettia sen sijaan, että olisi nauttinut 300 mg x 2/vrk. CHMP:n kanta oli, että nämä tiedot osoittivat buflomediiliin käyttöön liittyvät riskit sen kapean terapeuttisen marginaalin valossa. Lisäksi löydettiin 32 kardiologista haittatapahtumaa, joista yleisimmät olivat takykardia, verenpaineen nousu, punoitus ja hypotensio.

## *Vakavat kardiovaskulaariset ja neurologiset haittatapahtumat iäkkäillä ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla*

Myyntiluvan haltijan ICSR-tietokantakatsauksesta tunnistettiin viisi iäkkäiden potilaiden tapaus, joissa annostusta oli jouduttu muuttamaan. Lääkkeelle ilmoitetut haittareaktiot olivat yleisimminkin vakavia neurologisia ja kardiovaskulaarisia haittareaktioita. Näiden viiden tapauksen lisäksi tunnistettiin kaksi muuta munuaisten vajaatoimintatapausta, joissa annostusta ei tunnettu. Lisäksi kaikkien saatavilla olevien buflomediiliin liittyvien yksittäistapausten turvallisuustietojen katsauksessa tunnistettiin 28 yliannostustapausta iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla. 70 %:ssa tapauksista potilaan saama buflomediiliannos oli sopimaton taustalla olevan munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. CHMP huomioi myös kaksi, vuodet 1998–2004 ja 2006–2009 kattavaa, Ranskan lääkevalvontatutkimusta. Ensimmäisessä näistä raportoitiin 188 ja toisessa 26 potilasta, joilla oli ollut haittatapahtumia. Haittatapahtumista kärsineiden keskimääräinen ikä oli ensimmäisessä tutkimuksessa 70,2 ja toisessa 71,6 vuotta.

### *Injektoitavan buflomediilin turvallisuus*

CHMP teki myös erillisen tutkimuksen buflomediilin parenteraalisista valmisteista, joita käytetään sairaalaolosuhteissa hoitamaan alaraajojen vakavaa kroonista iskemiaa. CHMP pani merkille, että 24 raportoidussa tapauksessa (joka vastasi noin 5 prosenttia kaikista myyntiluvan haltijan tietokantaan kirjatusta lääkkeen haittavaikutuksista) suurin osa (24:stä 13) oli tahattomia yliannostuksia. CHMP myönsi ilmoitettujen tapauksen iatrogenisen luonteen, mutta katsoi, että nämä tapaukset tarjosivat siitä huolimatta buflomediilin kardiovaskulaarisia ja neurologisia riskejä tukevaa todistusaineistoa. Syynä ovat kaksi kertaa päivittäisen annoksen saaneiden potilaiden haittatapahtumat, mikä viittaa siihen, että riskejä syntyy suhteellisen pienillä yliannostuksilla. Hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaan buflomediili-injektionestettä käytetään PAOD-hoitoa aloitettaessa, ja hoitoa jatketaan oraalihoidona. Tämän seurauksena CHMP käytti buflomediilin riski-hyötysuhdetta normaaliolosuhteissa arvioidessaan oletuksena, että lääkemuoto vaihdettaisiin parenteraalisesta oraaliseksi, ja katsoi siksi, että injektoitavan buflomediilin riski-hyötysuhde pitää ottaa huomioon buflomediilin kokonaisriski-hyötysuhteesta puhuttaessa.

### *Turvallisuutta koskevat johtopäätökset*

Yhteenvedona CHMP katsoi, että buflomediilin käyttöön liittyy useita vakavia kardiologisia haittatapahtumia (pääasiassa takykardiaa, hypotensiota, kammioritmihäiriöitä ja sydämenpysähdyksiä) ja neurologisia haittatapahtumia (pääasiassa kouristuksia, myoklonuspakkoliikkeitä ja status epilepticusta), joita havaitaan normaaleissa käyttöolosuhteissa erityisesti iäkkäillä potilailla, jotka ovat hyväksytyyn käyttöaiheeseen pääasiallinen potilaspopulaatio. Näitä riskejä pahentaa se seikka, että buflomediililla on kapea terapeuttinen indeksi ja buflomediilihoito edellyttää annoksen mukauttamista munuaisten toiminnan mukaisesti. Jos annoksen mukauttamista ei tehdä oikein, lääkkeen käyttö voi aiheuttaa vakavaa ja hengenvaarallista toksisuutta. Tämä on huolenaihe erityisesti potilailla, joilla on perifeerinen verisuonisairaus ja jotka ovat tilansa vuoksi siten alttiita munuaisten vajaatoiminnalle.

### **Toimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tammikuussa 2010 tekemän Euroopan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen arvioinnin ja täyden hyöty-riskiarvioinnin pohjalta myyntiluvan haltija ehdotti useita tunnistettuja huolenaiheita koskevia toimenpiteitä. Erilaiset käyttöaiheet, joita oli aiemmin rekisteröity ympäri Eurooppaa, poistettiin, ja hoitoaihe rajoitettiin koskemaan *Symptomaattisen, kroonisen perifeerisen ahtauttavan valtimotaudin (vaihe 2) (ajoittainen klaudikaatio) hoitoa*, mikä yhdenmukaisti sen Ranskan valmisteyhteenvedon kanssa. Tarve huomioida munuaisten toiminta otettiin myös esiin. CHMP huomioi, että valmisteyhteenvedojen yhtenäistämiseksi Euroopassa on vielä joissakin maissa toimeenpanoeroavaisuuksia, mutta huomautti, että Amdipharmin toukokuussa 2010 ehdottama riskinhallintasuunnitelma oli suurelta osin samanlainen kuin Ranskassa jo toimeenpannut riskinhallintasuunnitelmat. CHMP pani merkille myös buflomediilin lääkevalvonta- ja toksisuustiedot, jotka eivät ole parantuneet, vaikka riskinhallintasuunnitelma otettiin käytäntöön Ranskassa 2006; sen sijaan edelliseen ajanjaksoon verrattuna havaittiin väärinkäytön kasvaneen kaksinkertaiseksi. CHMP päätteli, että koska ehdotetut riskinhallintatoimenpiteet olivat samankaltaisia Ranskassa jo toimeenpantujen kanssa, ehdotettujen riskinhallintatoimenpiteiden tehokkuudesta voidaan päätellä, vaikka niitä ei olekaan toimeenpantu kaikissa jäsenvaltioissa ja että nämä toimenpiteet ovat riittämättömät estämään buflomediilin vakavien haittatapahtumien esiintymistä.

CHMP huomioi myös Thalèsin havainnoivan lääkkeenkäyttötutkimuksen tulokset. Tutkimuksessa oli mukana 300 000 potilasta, ja sen tarkoitus oli arvioida Ranskassa toimeenpantujen riskinhallintatoimenpiteiden vaikutusta lääkkeiden määräämistapoihin. Tutkimuksessa verrattiin kuuden kuukauden viiteajanjaksoa ennen Ranskan vuoden 2006 arviointia kuuden kuukauden arviointijaksoon sen jälkeen, kun arviota seuranneet riskinhallintatoimenpiteet oli toimeenpantu ja tiedote terveydenhuollon ammattilaisille (DHPC) oli jaettu. Tutkimus osoitti, että noin 30 % munuaisten vajaatoiminnasta kärsivistä potilaista sai edelleen liian suurta annosta, vaikka osuuden todettiin laskeneen DHPC-tiedotetta edeltäneestä 75 %:sta. CHMP oli sitä mieltä, että kyseisestä laskusta huolimatta riskipotilaiden osuus oli edelleen liian korkea. Lisäksi CHMP havaitsi huolestuneena, että ennen hoidon aloittamista munuaisten toiminta arvioitiin vain 20 %:lta potilaista ja että kreatiniinipuhdistuma mitattiin vain 17 %:lta potilaista valmistusyhteenvedon suosituksista huolimatta. CHMP tuli siihen tulokseen, että toimenpiteet, joihin oli ryhdytty, olivat hyvin heikkoja ja että ehdotettujen toimien odotettu vaikutus ei riitä buflomediilin tunnistettujen riskien huomioonottamiseen.

Heinäkuussa 2011 pidetyn suullisen selvityksen jälkeen myyntiluvan haltijaa pyydettiin ehdottamaan lisätoimia riskien minimoimiseksi, ja kysyttiin, oliko rajoitettu populaatio tunnistettavissa. CHMP huomioi valmistusyhteenvetoon ehdotetut lisämuutokset, joissa populaatiota rajoitettiin kaventamalla PAOD-käyttöaihetta edelleen ja muuttamalla sanamuotoa munuaisten vakavan vajaatoiminnan vasta-aiheen osalta niin, että ohjeistusta noudatettaisiin paremmin, kun lääkettä määrätään munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. CHMP huomioi myös myyntiluvan haltijan ehdotuksen pienentää pakkauskokoa tahallisen yliannostuksen seurausten minimoimiseksi. CHMP huomioi, että myyntiluvan haltija ei ehdottanut 300 mg tablettikoon vetämistä pois markkinoilta. CHMP:n mielestä buflomediilille avattu verkkosivusto ei todennäköisesti paranna huomattavasti lääkemäärääjien tietämystä, koska aikaisemmat viestintävälineet, joita oli jo käytetty Ranskassa, eivät parantaneet käyttöaiheiden ja munuaisten seurannan noudattamista. Muiden lääkevalvontatoimien osalta CHMP ei pitänyt signaalien havainnointia enää ensisijaisena, koska buflomediiliin liittyvät riskit on nyt tunnistettu ja varmistettu. Arvioituaan kokonaisuudessaan myyntiluvan haltijan ehdottamat toimenpiteet riskien minimoimiseksi CHMP päätyi siihen lopputulokseen, että kun otetaan huomioon erityisesti munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden buflomediiliin liittyvät korkeat riskit, sellaisia toimenpiteitä ei ole tunnistettu, jotka vähentäisivät buflomediilin käytön riskit hyväksyttävälle tasolle.

### **Yhteenveto turvallisuustoimista ja riskejä minimoivista toimenpiteistä**

Mitä turvallisuuteen tulee, CHMP katsoi, että buflomediiliin käyttöön liittyy useita vakavia kardiologisia (pääasiassa takykardiaa, hypotensiota, kammiorytmihäiriöitä ja sydämenpysähdyksiä) ja neurologisia (pääasiassa kouristuksia, myoklonus-pakko liikkeitä ja status epilepticusta) haittatapahtumia, joita esiintyy normaaleissa käyttöolosuhteissa erityisesti iäkkäillä potilailla, jotka ovat hyväksytyt käyttöaiheen pääasiallinen potilaspopulaatio. Näitä riskejä pahentaa se seikka, että buflomediilillä on kapea terapeuttinen indeksi ja buflomediilihoito edellyttää annoksen muuttamista munuaisten toiminnan mukaan. Jos annoksen mukauttamista ei tehdä oikein, lääkkeen käyttö voi aiheuttaa vakavaa ja hengenvaarallista toksisuutta. Tämä on huolenaiheena erityisesti potilailla, joilla on perifeerinen verisuonisairaus ja jotka ovat siksi tilansa vuoksi luonnostaan alttiita munuaisten vajaatoiminnalle.

Mitä tulee riskejä minimoiviin toimenpiteisiin, lääkevalmistekomitea huomioi myyntiluvan haltijan ehdotukset mutta katsoi, että ne eivät todennäköisesti olisi riittäviä seuraavaan: estämään vakavien kardiologisten ja neurologisten haittatapahtumien esiintymistä normaaleissa käyttöolosuhteissa; vähentämään tunnistettua tahattomien yliannostusten riskiä hyväksyttävälle tasolle; lisäämään buflomediiliin käyttöön liittyvää munuaisten toiminnan seuraamista koskevan ohjeistuksen noudattamista hyväksyttävälle tasolle. CHMP huomioi, että Ranskan kokemuksen mukaan (mukaan luettuna Thalèsin tutkimus ja Bruhat et al:n julkaisu) ohjeiden noudattamattomuus annossuosituksen suhteen, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annoksen muuttamatta jättäminen ja munuaisten toiminnan seuraamatta jättäminen jatkuu. Tämä on johtanut vakaviin haittatapahtumiin, mitä ei voida hyväksyä tuotteella, jonka ainoa tarkoitus on rajoitettu tehokkuus alaraajojen perifeerisen ahtauttavan valtimotaudin hoitoaiheessa. Koska artiklan 107 menettelyn piiriin kuuluva, ehdotettu riskinhallintasuunnitelma on samankaltainen Ranskan vuonna 2006 toteuttaman riskinhallintasuunnitelman kanssa, CHMP oli sitä mieltä, että ehdotettujen riskinhallintatoimenpiteiden tehokkuudesta voidaan tehdä päätös, vaikka niitä ei olekaan toimeenpantu kaikissa jäsenvaltioissa.

Arvioituaan myyntiluvan haltijan ehdottamat riskien minimoitimet CHMP katsoi, ettei ole tunnistettu, mitkä ovat riittävät toimenpiteet vähentämään buflomediiliin liittyviä korkeita riskejä

hyväksyttävälle tasolle, kun otetaan huomioon erityisesti pitkälle edenneestä valtimotaudista ja/tai diabeteksestä ja metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä potilailla, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja iäkkäillä potilailla havaittu buflomediilin käyttöön liittyvä korkea riski.

## **Tehokkuus**

Lääkevalmistekomitea huomioi myyntiluvan haltijan toimittamat tehokkuutta koskevat tiedot, joissa oli mukana suhteellisen tuore, suuri lumekontrolloitu LIMB (Limbs International Medicinal Buflomediil) -tutkimus. LIMB-tutkimuksen tulokset viittasivat oireiden (PAOD:n oireiden pahenemisen, amputaatiot) vähenemiseen, vaikka kardiovaskulaariset tapahtumat (sydäninfarktit, aivohalvaukset, kardiovaskulaariset kuolemat) lisääntyivät. CHMP pani kuitenkin merkille, että analyysissä ei osoitettu tilastollista merkitsevyyttä, eikä tuloksista näin ollen voitu tehdä sellaista johtopäätöstä, että tilastollisesti merkitsevää vähenemistä olisi havaittu yhdistetyssä ensisijaisessa päätetapahtumassa lumelääkkeeseen verrattuna. Kaiken kaikkiaan CHMP katsoi, että toimitetun kliinisen tiedon tarjoama tuki buflomediilin tehokkuudelle oli rajoitettua. Näin ollen, vaikka teho on pääosin sama alkuperäiseen myyntilupaan nähden, CHMP katsoi, että saatavilla oleva todistusaineisto ei tue buflomediilin merkitsevää kliinistä tehoa kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eikä kävelymatkan pituuteen.

## **Kokonaisriskin ja -hyödyn arviointi**

Mitä turvallisuuteen tulee, CHMP katsoi, että buflomediilin käyttöön liittyy useita vakavia kardiologisia (pääasiassa takykardiaa, hypotensiota, kammioarytmihäiriöitä ja sydämenpysähdyksiä) ja neurologisia (pääasiassa kouristuksia, myoklonus-pakko-liikkeitä ja status epilepticusta) haittatapahtumia, joita esiintyy normaaleissa käyttöolosuhteissa erityisesti iäkkäillä potilailla, jotka ovat hyväksytyt käyttöindikaation pääasiallinen potilaspopulaatio. Näitä riskejä pahentaa se seikka, että buflomediililla on kapea terapeuttinen indeksi ja buflomediilihoito edellyttää annoksen muuttamista munuaisten toiminnan mukaan. Jos annoksen mukauttamista ei tehdä oikein, lääkkeen käyttö voi aiheuttaa vakavaa ja hengenvaarallista toksisuutta. Tämä on erityinen huolenaihe erityisesti potilailla, joilla on perifeerinen verisuonisairaus ja siten alttiut munuaisten vajaatoiminnalle. Huolenaiheet, jotka koskevat näiden potilaiden munuaisten toiminnan nopeaa heikkenemistä, mikä vaatii säännöllistä ja usein toistuvaa seurantaa, tuotiin myös uudelleen esille.

CHMP arvioi Ranskan aiemmin toimeenpanemien riskien minimointitoimien, pääasiassa valmisteyhteenvetoon tehtyjen muutosten ja viestinnän, vaikutusta. CHMP otti huomioon myös ehdotuksen laajentaa nämä toimenpiteet muihin jäsenvaltioihin. CHMP katsoi kuitenkin, että myyntiluvan haltijan ehdottavat riskien minimointitoimet eivät todennäköisesti vähentäisi buflomediilin käyttöön liittyviä vakavia kardiologisia ja neurologisia haittatapahtumia kliinisesti hyväksyttävälle tasolle.

Lisäksi CHMP otti huomioon, että on olemassa näyttöä buflomediilin kliinisen tehon rajallisuudesta, joka on osoitettu viimeaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Yhteenvetona CHMP katsoi, että buflomediilia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole positiivinen normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun otetaan huomioon seuraavaa: vakavat kardiologiset ja neurologiset haittatapahtumat, joita liittyy buflomediilia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön normaaliolosuhteissa; todisteet rajoitetusta kliinisestä tehokkuudesta, jota buflomediilin käyttöön liittyvät riskit eivät tarpeellisessa määrin kompensoi; sekä osoitetut huolenaiheet riskien minimointitoimenpiteiden tehosta.

## **Myyntiluvan peruuttamisen perusteet**

Ottaen huomioon, että

- komitea katsoi, että useita vakavia kardiologisia ja neurologisia haittatapahtumia on raportoitu varsinkin iäkkäillä potilailla käytettäessä buflomediilia normaaleissa käyttöolosuhteissa.
- komitea katsoi, että tässä yhteydessä buflomediilin kapea terapeuttinen indeksi on vakava huolenaihe, sillä buflomediililla hoidetut potilaat, joilla on perifeerinen verisuonisairaus, ovat tilansa vuoksi alttiita munuaisten vajaatoiminnalle.
- komitea ilmaisi huolensa koskien perifeerisestä verisuonisairaudesta kärsivien potilaiden munuaisten toiminnan nopeaa heikentymistä, mikä vaatii säännöllistä ja usein toistuvaa seurantaa.

- komitea katsoi jo joissakin jäsenvaltioissa voimassa olevien riskien minimointitoimenpiteiden vaikutusten arviointiin perustuen sekä julkaistuun kirjallisuuteen perustuen, että myyntiluvan haltijan ehdottamat riskien minimointitoimenpiteet eivät pystyisi riittävästi vähentämään vakavien haittatapahtumien riskiä kliinisesti hyväksyttävälle tasolle.
- komitea katsoi, että buflomediilia sisältävillä lääkevalmisteilla osoitettiin olevan vain vähäinen kliininen teho kroonisen perifeerisen verisuonisairauden oireiden mukaisessa hoidossa.
- näin ollen komitea päätyi siihen johtopäätökseen, että käytettävissä olevan tiedon valossa buflomediilia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön kroonisen perifeerisen valtimotaudin oireenmukaisessa hoidossa liittyy normaaleissa käyttöolosuhteissa vakavien kardiologisten ja neurologisten haittatapahtumien riski, joka on vakavampi kuin hoidosta saatu rajoitettu hyöty.
- näin ollen komitea katsoi, että normaaleissa käyttöolosuhteissa buflomediilia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole positiivinen.

Tämän vuoksi komitea suositteli Euroopan komissiolle buflomediilia sisältävien, lausunnon liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista kaikissa asianosaisissa EU:n jäsenvaltioissa. Tämä lausunto syrjäyttää väliaikaisista toimista 4. heinäkuuta 2011 annetun lausunnon.

Myyntiluvan peruuttamisen kumoamiseksi myyntiluvan haltijoiden tulisi toimittaa vakuuttavat tiedot sen populaation tunnistamiseksi, jossa buflomediilin hyödyt ovat selkeästi sen tunnistettuja riskejä suuremmat (ks. Liite III)