

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Perioodilises ohutusaruandes, mis hõlmas ajavahemikku 23.12.2005–1.6.2020, teatati rasketest südameklapiriketest, pulmonaalsest hüpertensioonist ja näidustuseta kasutamisest (soovitatust pikem kasutus ja/või suurem annus ning kasutamine raseduse ajal). Arvestades selle terapeutilise klassiga seotud teadaolevaid tõsiseid ohutusprobleeme, tekitasid need suuri kahtlusi võetud riskivähendusmeetmete efektiivsuse suhtes ja ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et amfepramooni sisaldavate ravimite kõigi olemasolevate ohutuse ja efektiivsusega seotud andmete edasine uurimine on põhjendatud. Arvestades seda, et rasvumise ravis ei ole kindel, kas lühiaegne ravi amfepramooni sisaldavate ravimitega on kliiniliselt oluline, tõstatas Rumeenia ravimiamet (ANTMDMR) eelnimetatud tõsiste ohutusprobleemide tõttu küsimuse nende ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta.

Rumeenia algatas 25. jaanuaril 2021 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud küsimuste mõju amfepramooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, neid muuta või need peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 27. oktoobril 2022 vastu soovitusel, mis vaadati läbi 7. novembril 2022 ja mida arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Amfepramoon kuulub ravimirühma „Tsentraalselt toimivad rasvumisvastased ravimid (ATC-kood A08AA03)“. See on sümpatomimeetiline aine, millel on kaudne toime ja mis kuulub anoreksigeensete ainete rühma. Praegu on ravimil Euroopa Liidus müügiluba Taanis, Saksamaal ja Rumeenias dieedi lisaravimina täiskasvanutele ja vähemalt 12- või 15-aastastele lastele, kellel on rasvumus ja kelle kehamassiindeks (kehamassiindeks, mis näitab isiku kehamassi ja pikkuse suhet) on vähemalt 30 kg/m² ning kelle puhul üksnes asjakohane kehakaalu vähendamise režiim ei ole tulemusi andnud.

Rasvumine on krooniline eluaegne ainevahetushaigus, mille ravi põhineb käitumise muutustel, dieedil ja liikumisel koos farmakoteraapia või bariatrilise operatsiooniga, mille eesmärk on kehakaalu ja riskitegurite vähendamine, või ilma selleta. Kehakaalu kontrolli all hoidmise peamised eesmärgid on kehakaalu vähendamine ja väiksema kehakaalu säilitamine, et saavutada kardiovaskulaarne, metaboolne ja üldine kasulikkus tervisele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki olemasolevaid andmeid kopsu-, südame-, tserebrovaskulaarsete, neuropsühhiaatriliste, uimastisõltuvuse ja rasedusohutusprobleemide kohta ning olemasolevate riskivähendusmeetmete efektiivsuse kohta amfepramooni efektiivsuse kontekstis. See hõlmas mittekliinilisi andmeid, kliinilisi andmeid, spontaansetest teadetest ja kirjandusest pärit andmeid ja kahe uuringu tulemusi, kus kasutati vastavalt Saksamaa (viis läbi EMA) ja Taani (viis läbi Taani ravimiameti andmeanalüüsikeskus) esmatasandi raviandmeid. Arvesse võeti ka sõltumatute ekspertide rühma (ajutine eksperdirühm) seisukohti.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et olemasolevate efektiivsusuuringute põhjal on pärast 12-nädalast amfepramooni kasutamist täheldatud tagasihoidlikku lühiajalist kehamassi vähenemist (keskmine erinevus algse kehakaaluga 3,8%) võrreldes platseeboga. Nendel uuringutel on siiski olulisi piiranguid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee, keda toetas ajutine eksperdirühm, leidis, et puuduvad andmed randomiseeritud kliinilistest uuringutest, milles hinnatakse 12-nädalase amfepramooniravi mõju kehakaalu vähenemisele võrreldes platseeboga. Märgiti, et olemasolevad andmed ei vasta praegu kehtivatele kehakaalu alandamiseks kasutatavate ravimite efektiivsuse tõendamise kriteeriumidele. Kuigi 12-nädalase amfepramooniravi järel võib saavutada kaalulanguse, näitavad olemasolevad piiratud andmed kehamassi taastumist ravi lõpetamisel ja viitavad seega, et

sellel ei pruugi olla pikaajalist kliinilist kasulikkust kehamassile ja rasvumisvastasele programmile. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ja ajutine eksperdirühm leidsid, et amfepramoonravi puhul täheldatud marginaalse ja ajutise kaalulanguse kliiniline olulisus on küsitav, arvestades vajadust säilitada rasvunud patsientide pikaajaline kaalulangus. Lisaks märkisid nad, et praegustes rasvumist käsitlevates ravisuunistes amfepramooni ei mainita.

Ajutine eksperdirühm tunnistas vajadust täiendava täiskasvanute rasvumisravi järele. Seetõttu olid mõned eksperdid arvamusel, et võib esineda olukordi ja seisundeid, kus lühiajaline ravi amfepramooniga võib lisaks dieedile, füüsilisele aktiivsusele ja elustiilimuutustele põhjustada esialgset kaalulangust, et motiveerida rasvunud patsiente jätkama selliseid elustiilimuutusi või muid raviviise väiksema kehakaalu säilitamiseks. Ajutine eksperdirühm ei suutnud siiski määratleda patsiendipopulatsiooni, kelle puhul võib selline ravi olla eriti kasulik või kelle puhul amfepramoon rahuldaks vajaduse, mis muul viisil jääks rahuldamata. Eksperdid märkisid, et pärast amfepramooni on muutunud kättesaadavaks mitu muud ravivõimalust, mis põhinevad hästi kavandatud kliiniliste uuringute andmetel, mis näitavad kliiniliselt olulist kaalulangust ja vastuvõetavat ohutusprofiili. Neist mõni sobib ka kardiovaskulaarsete riskiteguritega rasvunud patsientidele.

1996. aastal järeltas Euroopa Ravimiameti ravimpreparaatide komitee (EMA CPMP, mis hiljem asendati EMA inimravimite komiteega) nõukogu direktiivi 75/319/EMÜ artikli 12 kohase läbivaatamise tulemusena, et epidemioloogiline uuring näitas, et anorektikumi tarbimine on kopsuarteri hüpertensiooni tekkes osalev riskitegur ning et anorektikumide kasutamine on tugevalt seotud selle kõrvaltoime suurema riskiga. Samuti järeldati, et pikaajaline ravi on seotud farmakoloogilise taluvuse, sõltuvuse ja võõrutussündroomi riskiga. Neid tõsiseid ohutusprobleeme arvestades piirati ravi kestus 4–6 nädalaga ja see ei tohtinud kesta kauem kui kolm kuud. Näidustus oli piiratud ka ainult dieediga seotud täiendraviga rasvunud ja kehamassiindeksiga $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ patsientidel, kelle puhul üksnes asjakohane kehakaalu vähendav raviskeem ei andnud tulemusi. Vastunäidustusi lisati kopsuarteri hüpertensiooni, raske arteriaalse hüpertensiooni, kardiovaskulaarse haiguse või tserebrovaskulaarse haiguse, psühhiaatriliste häirete, sealhulgas anoreksia nervosa ja depressiooni korral, kalduvuse korral ravimite kuritarvitamisele, teadaoleva alkoholismi korral, samuti koos muu tsentraalselt toimiva anorektikumiga (ka potentsiaalselt fataalse kopsuarteri hüpertensiooni suurenenud riski tõttu).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks DACi uuringu tulemused, mis viitasid pulmonaalse hüpertensiooni (sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni) ja südamehaiguste suuremale riskile amfepramooniga ravitud patsientidel võrreldes kontrollrühmaga. Lisaks suri südamehaigustesse (peamine surmapõhjus oli müokardiinfarkt) rohkem amfepramooniga ravitud patsiente kui kontrollrühmas.

Võeti teadmiseks, et need tulemused saadi rühmades, mille kehamassiindeks ei olnud vastavuses. Arvestades, et rasvumine on pulmonaalse hüpertensiooni teatud alatüüpide ja südamehaiguste riskitegur, tehti alarühmade analüüs, kasutades rasvumist tähistavaid ICD-koode. Nagu märkisid ka sõltumatud eksperdid, kellega menetluse käigus konsulteeriti, ei ole rasvumine siiski pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni teadaolev riskitegur. Selles analüüsis ei leitud kahe rühma vahel statistiliselt olulist erinevust pulmonaalse hüpertensiooni (sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni) ja südamehaiguste esinemises. Samuti viidi läbi alarühmade analüüs kaasuvate haigustega patsientide alarühmas, mille tulemused olid erinevad, kusjuures šansside suhe kaldus eri suundadesse, kuid ei saavutanud statistilist olulisust. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et neid analüüse piirab alarühmade väike valim, kuid ka asjaolu, et alarühmad ei olnud tõenäoliselt representatiivsed ja need võisid olla muul viisil segunenud. Eelkõige nende patsientide alarühmas, kellel on diagnoositud rasvumine või kaasuvad haigused, on andmed eeldatavasti ebatäielikud, sest rasvumine, hüperkolesteroleemia või diabeet diagnoositakse tõenäoliselt väljaspool haiglat ja kodeeritakse ainult siis, kui see on oluline haiglas viibimise ajal. Seetõttu oli ravimiohutuse riskihindamise komitee

arvamusel, et nende tulemuste ekstrapoleerimisel kogu amfepramooniga ravitud patsientide kohordile tuleb olla ettevaatlik.

Lisaks analüüsi kohorte nende patsientide alamrühmas, kes kasutasid muid kehakaalu alandavaid ravimeid, st efedriini, orlistaati, deksfenfluramiini, mis on täiendavaks rasvumise asendaja. Selle analüüsi korral ei eeldata sama diagnostikakoodi täielikkuse probleemi olemasolu ja isegi kui koguti ainult väljakirjutatud ravimite andmed, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee seda alarühmade analüüside kõige usaldusväärsemaks andmekogumiks. Need analüüsid ei toeta rasvumist kui olulist segavat faktorit.

Arvestades tuvastatud piiranguid ja asjaolu, et see uuring ei olnud kinnitav uuring, ei saa eeldada, et uuring suudaks riske statistiliselt kinnitada. Siiski on enamik punkthinnanguid suuremad kui 1, mistõttu ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas ebatõenäoliseks, et need tulemused on juhuslikud. Üldiselt oli ravimiohutuse riskihindamise komitee seoses anorektikumidega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni teadaoleva riskiga arvamusel, et tulemused toetavad täiendavalt selle probleemi tõsidust amfepramooni korral ja tõendavad, et risk püsib vaatamata 1996. aastal võetud meetmetele.

Ka DAC-uuringus leiti, et amfepramooni kasutamist enne rasedust või raseduse ajal seostatakse kardiomüopaatiaga sündimisel ja raseduseelse kasutamise korral üldiselt sünnidefektidega. Selles analüüsis ei ole siiski hinnatud rasvumise kui segava faktori mõju.

Hoolimata eeldatavast alateatamisest on alates riskivähendusmeetmete rakendamisest teatatud asjakohastest juhtudest, mis kinnitab kopsu-, südame-, tserebrovaskulaarsete ja neuropsühhiaatriliste häiretega seotud teadaolevaid ohutusprobleeme ning viitab sellele, et riske ei ole piisavalt leevendatud. Seda seisukohta jagas ka ajutine eksperdirühm. Kirjanduse andmed, mis pärinevad alates 1996. aastast, on kinnitanud, et pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni risk suureneb ravi kestuse pikenedes, vähemalt fenfluramiini korral. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et need andmed koos juhtumiteadete, kirjanduse ja DAC-uuringu andmetega kinnitasid selle klassi toime asjakohasust sümptomimeetilise anorektikumi, sealhulgas amfepramooni puhul.

Kahest uuringust, milles kasutati Taani ja Saksamaa esmatasandi arstiabi andmeid, selgus, et vaatamata tunnustatud piirangutele ei järgita vastuvõetaval määral olemasolevaid riskivähendusmeetmeid. Mõlemas uuringus täheldati vastuvõetamatut kasutamist kauem kui 3 kuud (13,6% ja umbes 12%), samas on see oluline meede, et vähendada pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja sõltuvuse riski. Spontaansetes teadetes tuvastati kasutamine koos muude tsentraalselt toimivate anorektikumidega ning patsientidel, kellel esineb kalduvus ravimite kuritarvitamisele või kes põevad teadaolevalt alkoholismi, mis samuti suurendab pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja sõltuvuse riski. Patsientidel, kellel on anamneesis või praegu kardiovaskulaarne haigus või raske arteriaalne hüpertensioon ja psühhiaatrilised häired, on suurem risk seotud kõrvalnähtude tekkeks. Seetõttu on samuti murettekitav, et uuringus, milles kasutati Saksamaa andmeid, tuvastati umbes 4% juhtudel kasutamine kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel või 26-30% juhtudel, kui arvestada kasutamist ka hüpertensiooniga patsientidel (raske hüpertensioon on vastunäidustuseks), samas kui teatati ka juhtudest kardiovaskulaarsete ja psühhiaatriliste häiretega patsientidel. Taani andmetel põhinevas uuringus leiti ka 1,5% juhtudel kasutamine rasedatel (millest pärast 1997. aastat 9% teises ja kolmandas trimestris) ning teatatud on juhtudest rasedatel, hoolimata asjaolust, et amfepramooni ei tohi kasutada raseduse ajal, sest ei saa välistada riski lootele.

Arvestades, et kehtivaid riskivähendusmeetmeid ei järgitud olulisel määral, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et need ei olnud tõhusad amfepramooni sisaldavate ravimitega seotud riskide asjakohaseks vähendamiseks.

Võttes arvesse ajutise eksperdirühma seisukohti, arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee võimalust teha muudatusi ravimiteabes, lisades teabematerjali, näiteks ravimi määraja kontroll-loetelu ja patsiendikaardi, kõrvaldades pakendid, mis sisaldavad tablette rohkem kui 30 päevaks, soovitades vältida korduvretseptide ja elektrooniliste retseptide võimalust riiklikul tasandil, et parandada teadlikkust riskidest ja nendega seotud riskivähendusmeetmetest ning tagada korrapärane arsti külastamine, et hinnata korduvalt amfepramooniga ravi sobivust patsientidele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli siiski arvamusel, et amfepramooniga toimuva ravi riskid ning sellega seotud riskivähendusmeetmed on meditsiinivaldkonnas piisavalt tuntud, nagu nähtub ka meditsiini- ja teaduskirjandusest. Seetõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et teadaoleva teabe edasine edastamine ei mõjuta oluliselt ravimite määramist. Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kuigi praegu olemasolevad pakendid võimaldavad maksimaalselt 4 kuu pikkust ravi koos järgnevate retseptidega, ei tundu ühe kuu ületamine olevat pikaajalise kasutamise liikumapanev jõud, arvestades täheldatud kasutusviise. Lisaks ei takista pakendi suuruse piirang patsientidel saada ravimeid mitme arsti käest, eriti arvestades ravimisõltuvuse riski. Teine tõenäoline põhjus, miks täheldatud kasutusviis on soovitatust pikem, on rasvumise krooniline olemus, mis nõuab pikaajalist ravi. Seetõttu võivad patsiendid ja ravimi määrajad taotleda heakskiidetud kolmest kuust pikemat ravi. Seetõttu peetakse nii sõltuvuse võimalikkust kui ka rasvumise pikaajalise ravi vajadust täiendavate riskivähendusmeetmete efektiivsuse peamiseks piiravateks teguriteks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka kontrollitud juurdepääsu programmi rakendamise võimalust kontrollitud tarnesüsteemina, kuid mõni liikmesriik väljendas kahtlust, kas sellist programmi on võimalik rakendada, arvestades amfepramooni määramises ja tarnimises osalevate tervishoiutöötajate mitmekesisust. Võttes arvesse amfepramooni tagasihoidlikku ajutist efektiivsust, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et sellise programmi rakendamine ei ole selle ravi korral proportsionaalne.

Kokkuvõttes ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee kindlaks teha teostatavaid meetmeid, mis tagaksid amfepramooni sisaldavate ravimitega seotud riskide, eelkõige pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni, kardiovaskulaarsete/tserebrovaskulaarsete haiguste ning sõltuvuse, kuritarvitamise ja taluvuse riskide tõhusa vähendamise.

Arvestades, et amfepramooni sisaldavate ravimitega kaasnevaid riske ei ole võimalik piisavalt vähendada, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et riskid kaaluvad üles küsitava kliinilise tähtsusega kasu, mis saadakse amfepramooni kasutamisest dieedi lisaraviks rasvunud patsientidel, kelle kehamassiindeks on 30 kg/m² või kõrgem ja kelle puhul ei ole ainult asjakohase kehakaalu alandava raviskeemi kasutamine andnud tulemusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ära ka ajutise eksperdirühma arvamuse, et registreeritud loomisega seotud pikaajalised (2 aastat) ohutusandmed on kasulikud kardiovaskulaarse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud ohutusprobleemide lahendamisel, ning kaalutles, kas täiendavad uuringud võivad anda lisatõendeid amfepramooni efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks. Tuvastatud ohutusprobleemide tõttu, eelkõige seoses ravimi kasutamisega kauem kui kolm kuud, ei peetud patsientide ohutuse kontrollimise tingimuste määramist kehtivatele standarditele vastavas pikaajalises kliinilises uuringus siiski teostatavaks. Isegi kliinilise uuringu kontrollitud tingimustes, kus patsiente saab hoolikalt jälgida, on küsitav, kas amfepramooniga seotud kõrvaltoimeid, näiteks insulti või sõltuvust, saab ennetada. Tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude riski välistamiseks on vaja ulatuslikke kliinilisi uuringuid. Lisaks ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni harvaesinevust silmas pidades selle avastamine kliinilistes uuringutes ebatõenäoline. Peale selle ei võimalda mittesekkuvad ohutusuuringud koguda vajalikke andmeid, et tõendada positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu, eriti arvestades täiendavate andmebaaside piiratud kättesaadavust ja neis sisalduvate andmete liiki (nt andmete puudumine kehamassiindeksi kohta). Seetõttu ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee kindlaks teha tingimusi, mis tulevikus

täidetuna tõendaksid nende ravimite positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu kindlaksmääratud patsiendipopulatsioonis.

Seega soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee amfepramooni sisaldavate ravimite müügiloa tühistada.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist 2022. aasta juunis taotlesid müügiloa hoidjad Artergodan ja Temmler Pharma ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel uuesti läbivaatamist seoses direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetlusega, mis põhines amfepramooni sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmetel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas müügiloa hoidjate käesoleva uuesti läbivaatamise menetluse raames esitatud üksikasjalikke põhjendusi ja nende põhjenduste aluseks olevaid teaduslikke andmeid, mida käsitletakse allpool.

Ohutus

Pulmonaalse hüpertensiooni/pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südameklapirikete riskid kirjanduses ja spontaansetes teadetes

Kirjanduse andmetega seoses leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et SNAP-uuring (epidemioloogiline uuring, mis hõlmab amfepramooniga ravitud patsiente ja mis avaldati pärast 1996. aastat, kui leiti, et pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni risk on anorektikumide, sh amfepramooni klassiefekt) ei sisaldanud hõlmanud patsiente, keda raviti amfepramooniga (igas rühmas 5 või vähem), et tuvastada konkreetselt nende toodetega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riski (Rich, 2000)³. Lisaks on IPPHSi uuringu alusel juba kindlaks tehtud, et pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni risk on suurenenud patsientidel, keda on ravitud rohkem kui kolm kuud anorektikumidega. SNAP-uuringus võrreldi kumulatiivselt ainult üle 6-kuulist ravi alla 6-kuulise raviga ja leiti täiendavaid tõendeid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riski suurenemise kohta pikema anorektikumidega ravi korral. Seetõttu ei anna see hilisem uuring kinnitust pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riski kohta amfepramooni kasutamisel üldiselt ega kumulatiivse kasutamise kohta vähem kui 6 kuu jooksul. Peale selle leiti, et avaldatud juhtumiaruanne pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni esinemise kohta BMPR2 mutatsiooniga patsiendil, kelle puhul puudusid muud riskitegurid, kinnitas amfepramooni võimalikku täiendavat toimet pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tekkel selliste mutatsioonidega patsientidel.

Seoses spontaansete teadetega tunnustatakse, et teatatud on vähestest pulmonaalse hüpertensiooni ja südameklapirikete juhtudest, kuid seda võis eeldada. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on harvaesinev seisund, mille korral diagnoos hilineb sageli mittespetsiifiliste sümptomite ja nähtude tõttu (nt mille põhjuseks peetakse sageli ekslikult vanust või muid haigusi). Peale selle võib võimalik pikk aeg pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tekkeni koos kaasuvate haiguste ja muude ravimitega (sealhulgas ravimid kehakaalu vähendamiseks) selles patsiendipopulatsioonis takistada seostamist amfepramooniga ja seega ei ole kindlasti amfepramooniga seotud hinnatud juhtude puudumine ootamatu. Sellega seoses märgitakse tuvastatud amfepramooniga seotud pulmonaalse hüpertensiooni (14) juhtumite arvu, sealhulgas alates 1996. aastast teatatud juhtumeid (12). Samamoodi diagnoositakse ravimist põhjustatud südameklapirike peamiselt ehokardiograafiliste muutuste tõttu, mille korral esinevad edasi kliinilised sümptomid ja mis võivad eespool nimetatud patsiendipopulatsiooni omadusi ja ravi soovitatavat kestust arvestades takistada võimalike ravimite tuvastamist. Kuigi seni kättesaadavad tõendid ei võimalda välistada ega kinnitada põhjuslikku seost

³ Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenham L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest. 2000;117(3):870-4.

südameklapirikke ja amfepramooni vahel, märgitakse ära siiski südameklapirikkega seotud tuvastatud juhtude arv (23), millest kõige rohkem (18) teatati pärast 2000. aastat, kui seda teemat käsitleti Euroopa Liidu ülevaates. Seetõttu on südameklapirike jätkuvalt oluline võimalik ohutusprobleem.

Spontaanselt teatatud andmete piiratud, sealhulgas alateatamise tõttu ei ole need andmeallikad kasulikud kõrvaltoimete esinemissageduse hindamisel ega ole piisavad kinnitamaks teatud ohutusprobleemide puudumist.

Mehhanistlikust vaatenurgast kordas ravimiohutuse riskihindamise komitee oma seisukohta, et kuigi etkatinooni toime 5-HT_{2B} retseptorile on ebatõenäoline, ei ole selle leiu kliiniline olulisus selge, sest võimalikud on ka muud bioloogilised, mida on kirjanduses kirjeldatud. Seega, kuigi teadmised pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südameklapirikke tekkemehhanismi kohta on aastate jooksul suurenenud, ei ole esitatud mittekliinilised andmed piisavad, et välistada põhjuslikku seost amfepramooni ja pulmonaalse hüpertensiooni/pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni vahel või võimalikku seost amfepramooni ja südameklapirikke vahel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus, et fenfluramiini ja amfepramooni ravitoime ei ole identne ja seega ei saa peamiselt fenfluramiini kasutamisel täheldatud toimeid konkreetse farmakoloogilise mehhanismi alusel otse amfepramoonile ekstrapoleerida. Võttes arvesse kogunenud ohutusandmeid amfepramooni kohta seoses selle ravimiklassi, sealhulgas teiste sümpatomimeetikumide (nt fenüülpropanolamiini), kasutamisega seotud probleemidega, jäävad 1996. aasta läbivaatamise tulemusel tuvastatud probleemid siiski püsima.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja kardiovaskulaarsete häirete riskid Saksamaa ja Taani andmebaaside uuringutes

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus Saksamaa ja Taani tervishoiuandmebaasides tehtud kahe vaatlusuuringu tulemusi. Olemasolevate andmebaaside (nt elektrooniliste tervishoiuandmebaaside) andmete retrospektiivne analüüs on oluline abivahend ohutusprobleemide hindamiseks vaadeldavas keskkonnas. Samas on selliste analüüsidega seotud mitmesugused piirangud ja probleemid. Neid tuleb käsitleda iga juhtumi puhul eraldi, sõltuvalt haiguse esinemisest, olemasolevatest andmetest ja läbiviidava uuringu eesmärgist.

Saksamaa tervishoiuandmebaasis tehtud vaatlusuuringu tulemused ei näidanud, et amfepramooniga ravi alustanud patsientidel esines valitud kardiovaskulaarseid nähte rohkem kui orlistaadiga ravi alustanud patsientidel, kuid see oli kirjeldav uuring, mis piirdus mittefataalsete tulemustega. Isegi kui mõnda näidustuse segavat elementi saab orlistaadiga võrreldes vähendada, võivad muud segavad faktorid siiski tulemusi muuta, sest patsientide omadused on erinevad ja neid ei ole piisavalt kohandatud. Tõepoolest, neid tulemusi nimetatakse töötlemata sündmuste arvuks, samas kui amfepramoon on vastunäidustatud mitmete seisundite puhul, sealhulgas nende puhul, mis on seotud kardiovaskulaarsete põhihaigustega, aga orlistaat ei ole, mistõttu orlistaati kasutavatel patsientidel võis olla suurem risk kardiovaskulaarsete haiguste tekkeks. Orlistaadiga ravitud patsiendid olid vanemad kui amfepramooniga ravitud patsiendid (keskmine ja mediaanerinevus ligikaudu 6 aastat) ning neil võib esineda rasvumist või muid olulisi erinevusi patsiendi omadustes, millele andmeid ei ole kohandatud. Seetõttu on sellel analüüsil olulisi piiranguid. Tulemused ei võimalda amfepramooniga seotud kardiovaskulaarse häire (või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni) riski ümber lükata.

Juhtumiuuringus, milles analüüsiti amfepramooni kasutamist Taani tervishoiuandmebaasis, täheldati amfepramooniga ravitud patsientide kohordis suuremat pulmonaalse hüpertensiooni, sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riski, ja südamehaiguste riski võrreldes kontrollrühmaga, kellele seda ravimit kunagi ei määratud. Et saada teavet kehamassiindeksi (KMI) kui võimaliku segava teguri kohta, mis on pulmonaalse hüpertensiooni teatavate alatüüpide ja südamehaiguste riskitegur, kuid mis ei ole teadaolevalt pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riskitegur, tehti alarühmade analüüsid,

kasutades olemasolevaid muutujaid, mida peeti KMI asendusesindajaks. Nende hulka kuulusid hospitaliseerimine rasvumise, teatavate kaasuvate haiguste ja muude kaalulangetusravimite tõttu. Kuigi amfepramooni alarühma analüüsis leiti, et koos teiste kaalulangetusravimitega oli šansside suhe (OR) > 1, mis viitab pulmonaalse hüpertensiooni, sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni suurenenud riskile, kuigi statistilist olulisust ei saavutatud, ei tuvastatud teistes alarühmade analüüsides pulmonaalse hüpertensiooni, sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südamehaiguste suurenenud riski. Rõhutati siiski nende alarühmaanalüüside piiranguid, sealhulgas väikest valimi suurust ja võimalikku erapoolikust rasvumise või kaasuvate haiguste, mille raskust ega kestust ei arvestatud, diagnoosiga alarühmade valimisel. On küsitav, kas kõik alarühmade analüüsides kasutatud muutujad on (samaväärsed) kehamassiindeksi asendusesindajad ja seega sobivad võimalikeks segavateks faktoriteks. Lisaks märgitakse, et sellesse uuringusse kaasati ainult need patsiendid, kes olid jälgimisperioodi jooksul elus. See põhjustas tõenäoliselt elulemusnihke, mis on probleemiks võrdlusanalüüside tõlgendamisel. Sel juhul võidakse amfepramooniga seotud riske alahinnata. Südamehaigustega seotud tulemuste täiendav piirang on seotud diagnoosikoodidega, mis ei ole kaalutud ja mida kasutatakse koos ning võivad olla liiga üldised, et saada usaldusväärseid tulemusi.

Kõrvalnähtude riski võrdlemisel vähem või rohkem kui 90 päeva kestnud amfepramooniravi puhul ei täheldatud olulist erinevust, välja arvatud südamehaiguste risk kogu ravi ajal. Seda võrdlust tuleb siiski tõlgendada ettevaatlikult, võttes arvesse võimalikke segavaid faktoreid ja raviperioodi konservatiivset määratlust, milles tõenäoliselt alahinnati pikaajalist kasutamist ja võis seega mõjutada tulemusi. Peale selle ei arvestatud kasutuse kumulatiivset kestust.

Arvestades tuvastatud piiranguid ja asjaolu, et see uuring ei olnud kinnitav uuring, ei saa eeldada, et uuring suudaks riske statistiliselt kinnitada. Samal põhjusel ei saa nende andmete alusel neid riske tagasi lükata. On üldteada, et statistilise olulisuse puudumine testitud seose suhtes ei tõenda seose puudumist. See on eriti oluline ohutusnäitajate korral. Seetõttu ei ole kokku lepitud väidet, et olulise seose kadumine pärast stratifitseerimist peaks kaasa tooma põhjusliku seose kahtluse tagasilükkamise. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jäi seisukohale, et kuna enamik eespoolnimetatud pulmonaalse hüpertensiooni, sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni punktisummasid on suuremad kui 1, ei saa neid tõenäoliselt pidada juhuslikuks. Jäädi arvamuse juurde, et anorektikumide põhjustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni teadaoleva riski kontekstis kinnitasid tulemused, et see probleem on amfepramooni korral tõsine, ja viitasid riski püsimisele vaatamata 1996. aastal võetud meetmetele.

Ravimiteabe mittejärgimine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus seisukohaga, et spontaansete teadete põhjal on tuvastatud juhtumeid, mis tõendavad amfepramooni potentsiaalselt kahjulikku näidustuseta kasutamist.

Saksamaa tervishoiuandmebaasis tehtud vaatlusuuringust ilmnes, et jätkuvalt kasutatakse ravimit ravimiteavet eirates, mille osakaal on viimastel aastatel olnud umbes 12%. Ravi kestust hinnati määratud ööpäevase annuse alusel või võimaluse korral konkreetse ravimvormi jaoks ette nähtud pakendis sisalduvate tablettide arvu ja määratud pakendite arvu alusel. Tuleb märkida, et selles analüüsis puudus enamiku patsientide puhul ööpäevast võetavate tablettide arv ja nende puhul arutati keskmine tablettide arv (1 tablett ööpäevas). Kuigi ligikaudu kolmandik alates 1998. aastast Saksamaal müüdüd amfepramooni ravimvormidest on 25 mg tabletid, mida võetakse kolm korda ööpäevas, vastas see uuringus alla 3% retseptidele, mistõttu ravi kestuse ülehindamise risk selles arvutuses oli väike. Mõnes tundlikkusanalüüsis kasutati andmekogumis registreeritud maksimaalset ööpäevast tablettide arvu, kuid andmed ei näita, et see võib olla tavaline annus, ja seetõttu alahinnatakse ravi kestust suuresti. Pideva ravi kestuse analüüs võimaldas retseptide vahele jätta kuni

365 päeva, et neid saaks pidada samasse ajavahemikku kuuluvaks. Seetõttu andsid need tulemused ravimiohutuse riskihindamise komiteele pigem teavet vahelduva kasutamise kohta pikema aja jooksul – 39,5% patsientidest kasutasid amfepramooni mitu aastat vahelduvalt. Üldiselt jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohale, et kuigi piirangud on teada, ei mõjuta need oluliselt andmeid, mis jäävad täheldatud populatsiooni suhtes kehtima, arvestades seejuures esitatud hoiatust.

Selles uuringus suurenes uuritud perioodi jooksul amfepramooniga ravitud patsientide absoluutarv, kellel olid varem esinenud kardiovaskulaarseid häireid. Samuti võisid patsientide jälgimise tehnilised piirangud andmebaasis põhjustada ravi kestuse alahindamist või valitud sündmuste varasemat esinemist.

Ka DAC-uuringus teatati, et pärast 1996. aasta riskivähendusmeetmete rakendamist raviti 13,6% patsientidest amfepramooniga kauem kui maksimaalne kasutusaeg, võrreldes 14,9%-ga kogu uuringus. Selles uuringus loeti kaks väljaostetud retsepti sama raviperioodi osaks, kusjuures retsepti viimase tableti ja järgmise väljaostetud retsepti esimese tableti vahele jäi ühe nädala pikkune puhveraeg. Seda peeti ebatavaliselt konservatiivseks lähenemiseks, mis tõenäoliselt põhjustas seotud raviepisoodide meelevaldse eraldamise ja seetõttu peeti tõenäoliseks, et nende arvandmetega alahinnati maksimaalse soovitatava ravikestuse mittejärgimist. Ohutuse seisukohast tuleb kaaluda ka korduvate raviperioodide tõlgendamist, mille vahele jääb lühike aeg. Selle näiteks on inimesed, kellel on tavaliselt rohkem kui üks raviepisood (keskmine ravikordade arv inimese kohta: 4,6, mediaan: 2) ning kõikide raviperioodide mediaanaeg oli 39 päeva.

Selles uuringus teatati ka kasutamisest raseduse ajal (1,5%, sellest pärast 1997. aastat teise ja kolmanda trimestri korral 9%), kuigi neid ravimeid ei tohi raseduse ajal kasutada, sest ei saa välistada ohtu lootele.

Märgiti, et analüüs põhines väljaostetud retseptide arvul ja selles ei võetud arvesse, kas väljaostetavaid tablette võeti või mitte. Selline määramatus on seda liiki analüüside puhul tavapärane. Arvestades uuringu ülesehituse muid aspekte, näiteks kasutatud konservatiivset raviperioodi määratlust, peetakse seda mõju siiski piiratuks ja ravimiohutuse riskihindamise komitee jäi seisukohale, et ravi soovitatavast kestusest kauem kasutamine on kindlasti alahinnatud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus seisukohaga, et näidustuseta kasutamise ulatust tuleb alati kaaluda sellega seotud riskide kontekstis. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et kahes vaatlusuuringus ei olnud võimalik hinnata kardiovaskulaarsete häirete ja pulmonaalse hüpertensiooni/pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud riske, mis olid tingitud ravimi kasutamisest ravimiteavet eirates, osaliselt patsientide olulisi omadusi käsitlevate andmete tõttu. Seega ei saa need andmed neid näidustuseta kasutamisest tulenevaid riske kinnitada ega ümber lükata. Need riskid on siiski varem kindlaks tehtud ja juhtudest on jätkuvalt teatatud, sealhulgas patsientide puhul, kes on kasutanud amfepramooni lubatust pikema aja jooksul.

Sõltuvuse esinemissagedust nendes uuringutes ei uuritud, kuid see risk on samuti varem kindlaks tehtud ja ravimi kasutamine soovitatust pikema aja jooksul võib samuti kajastada amfepramoonist sõltuvusse sattumise riski. Võttes arvesse teadaolevaid raskeid kopsu-, kardio-/tserebrovaskulaarsete, neuropsühhiaatriliste häirete ja sõltuvuse ohutusprobleeme, jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee oma seisukoha juurde, et nende uuringute tulemused koos spontaansetest teadetest pärit teabega (st patsiendid, kes kasutasid ravimit 1996. aastal ravimiteabesse lisatud riskivähendusmeetmeid eirates) viitavad ravimiteabe mittejärgimise vastuvõetamatule tasemele seoses ravi kestuse ja tingimustega, mille korral amfepramoon on vastunäidustatud.

Sarnaselt Taanile on amfepramoon Rumeenias kantud narkootiliste ainete loetellu. Rumeenias müüakse neid aineid apteekides üksnes eriretsepti alusel, kuid puudub range järelevalve, et piirata ühele patsiendile määratavate retseptide arvu. Taanis peavad apteegid ja laod igal aastal teatama

saadud, väljastatud ja laos olevad kogused. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et Rumeenia puhul puuduvad andmed ravimi määramise või kasutamise kohta. Kuna müügiandmed ei selgita ravimi väljakirjutamise üksikasju, ei saa ravimiteabe järgimist müügiandmete alusel hinnata. Kuigi vaatlusuringute tulemusi ei saa otseselt ekstrapoleerida Rumeeniale, võib eeldada võrreldavat mittejärgimise taset, arvestades mõlemas liikmesriigis kehtivaid meetmeid. Kokkuvõttes jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee oma seisukoha juurde, et kõik andmed koos heakskiidetud kasutamisviisi mittejärgimisega tekitavad probleeme seoses võetud riskivähendusmeetmete efektiivsusega.

Efektiivsus

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus ja jäi arvamusele, et efektiivsuse toetuseks esitatud olemasolevad uuringud tõendavad amfepramooni ja platseebo keskmist erinevust 3,8% algse kehakaalu languse osas pärast 12-nädalast ravi. Kuigi ei eeldata, et uuringud on tehtud kehtivate standardite kohaselt, on oluline uurida nende uuringute ülesehitust ja läbiviimist, et mõista efektiivsusandmetega seotud tugevusi ja määramatusi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee poolt varem täheldatud piirangud nende uuringute puhul jäävad kehtima, sh väike valimi suurus, uuringurühmade halb kirjeldus ja ravirežiimi halb järgimine, heterogeense populatsiooni tulemuste koondamine (nt kehamassiindeksi ja kaasuvate haiguste osas). Samuti märgitakse, et ajutine eksperdirühm rõhutas, et puuduvad piisavalt usaldusväärsed andmed randomiseeritud kliinilistest uuringutest, milles võrreldi kehamassi vähenemist lühiajalise raviga amfepramooniga ja platseeboga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et kuigi ravi lõpetamisel täheldatud kaalutõus ei ole ootamatu, puuduvad piisavad kliinilised tõendid, mis toetaksid väidet, et on olukordi, kus algset 3-kuulist söögiisu vähendavat ravi võib pidada kasulikuks rasvumist põdevatele patsientidele osana terviklikust kaalulangetusprogrammist või kui ravi muu rasvumisvastase ravimiga tuleb talumatuse tõttu katkestada, ning eelkõige puuduvad andmed selliste patsiendirühmade tuvastamiseks, kes võiksid sellist kasu saada. Samuti märgiti, et puuduvad andmed amfepramooni väidetava efektiivsuse kohta emotsionaalselt söövatel patsientidel, kellel amfepramoon võiks soodustada vähese kalorsusega dieedi alustamist ja jätkamist ning kehakaalu langetamist käitumise muutuste tulemusel. Ajutine eksperdirühm jagas seda seisukohta.

Üldiselt on amfepramooniga toimuva lühiajalise ravi kliiniline olulisus jätkuvalt küsitav.

Riskivähendusmeetmed

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et täiendavate riskivähendusmeetmete kehtestamise võimalust hinnatakse üldiselt iga üksikjuhtumi puhul eraldi. Sellisel hindamisel võetakse arvesse ohutusprobleemide olemust, ravimi riski ja kasulikkuse tasakaalu, terapeutilist vajadust ravimi järele, sihtrühma ja nõutavaid kliinilisi toiminguid ning kaalutavate meetmete võimalikku efektiivsust, teostatavust ja proportsionaalsust.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka arstide ja ravimite määrajate teadlikkust amfepramooniga seotud riskidest. Kuigi amfepramooni sisaldavad ravimid toodi pärast komisjoni 9. märtsi 2000. aasta otsuse tühistamist mõnes liikmesriigis uuesti turule, ei ole avaldatud meditsiinikirjandus kunagi vähendanud amfepramooniraviga seotud teadaolevaid riske. Alates 1996. aastast on olulisi riske kirjeldatud kõigi amfepramooni sisaldavate ravimite ravimiteabes, olenemata nende ravimite ravimiteabe väikestest lahkevustest. Seetõttu on alusetud mis tahes eeldused, et toote uuesti turule toomist tajutakse teadaolevate ohutusprobleemide ümberlukkamisena. Samuti ei pea paika argument, et arstid ei mäleta kõiki vastunäidustusi, sest paljud neist kirjeldavad üldistel kopsu-, kardiovaskulaarsetel, tserebrovaskulaarsetel ja neuropsühhiaatrilistel

ohutusprobleemidel põhinevaid seisundeid, mis on selle ravimirühma puhul juba pikka aega teada. Lisaks ei eeldata, et ravimi määravad tugineksid ravimite määramisel ainult mälule.

Võttes arvesse Taanis täheldatud mittejärgimise taset vaatamata kehtivatele meetmetele ja rasvumise pikaajalise ravi vajadust, jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee oma seisukoha juurde, et kavandatud muudatused ravimiteabes ning hästituntud riskidest ja nendega seotud meetmetest täiendav teavitamine arsti kontrollnimekirja ja tervishoiutöötajate teatise kaudu ei mõjutaks oluliselt ravimite määramise harjumusi ega võimaldaks seega riske piisavalt vähendada.

Samuti nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kavandatav pakendisuuruse vähendamine ei aita piisavalt piirata ravi kestust, sest see ei takista mitme pakendi väljakirjutamist ega retsepti saamist mitmelt arstilt, mis on eriti probleemne, arvestades tuvastatud ravimisõltuvuse riski. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ära ka Saksamaal täheldatud mittejärgimise taseme hoolimata sellest, et 120 tabletti sisaldavad pakendid ei ole kättesaadavad.

Leiti, et kavandatud patsiendikaardi võimalikku efektiivsust vähendavad ka võimalus saada retsepte mitmelt arstilt, vajadus rasvumise pikaajalise ravi järele ja sõltuvuse tekkimise võimalus.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka kontrollitud tarnesüsteemi rakendamise võimalust, kuid arvestades amfepramooni lühiajalise ravi tagasihoidlikku ajutist kasulikkust, ei peetud seda proportsionaalseks. Tõstatati ka küsimus, kas sellist programmi on võimalik rakendada.

Kokkuvõttes jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohale, et ei ole võimalik kindlaks määrata teostatavaid meetmeid, mis tagaksid amfepramooni sisaldavate ravimitega kaasnevate riskide, eelkõige pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni, kardio-/tserebrovaskulaarse haiguse riski ning sõltuvuse, kuritarvitamise ja taluvuse piisavalt tõhusa vähendamise.

See tähendab, et kavandatud riskivähendusmeetmete ebatõhususe täiendav kontrollimine lisauuringute abil seaks jätkuvalt patsiendid tõsiste kõrvaltoimete ohtu, mida ei peetud vastuvõetavaks.

Meditsiiniline vajadus

Kuigi tunnistatakse, et eri ravivõimaluste kättesaadavus on kasulik igas haigusvaldkonnas, sealhulgas kehakaalu reguleerimiseks, märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et praegustes rasvumise ravijuhendites amfepramooni ei nimetata ning et viimastel aastatel on Euroopa Liidus muutunud kättesaadavaks mitmed kehakaalu reguleerimiseks kasutatavad farmakoloogilised ravimid, sealhulgas suukaudsed ravimvormid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et amfepramooni sisaldavate ravimite müügilubade tühistamisel ei jää ravivajadus rahuldamata.

Järeldused kasulikkuse ja riski suhte kohta pärast taasläbivaatamise menetlust

Arvestades, et amfepramooni sisaldavate ravimitega kaasnevaid riske ei ole võimalik piisavalt vähendada, jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee oma järelduse juurde, et rasvumise ja vähemalt 30 kg/m² kehamassiindeksiga patsientidel, kelle puhul ainult asjakohane kehakaalu vähendamise raviskeem ei ole andnud tulemusi, kaaluvad riskid üles dieedi lisaravina kasutatavast vaieldava kliinilise tähtsusega amfepramoonist saadava tagasihoidliku ajutise kasu.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud kindlaks teha tingimusi, mille täitmine tulevikus näitaks nende ravimite positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu kindlaksmääratud patsiendipopulatsioonis. Seega soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee tühistada amfepramooni sisaldavate ravimite müügiload.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles amfepramooni sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed kopsu-, südame-, tserebrovaskulaarsete, neuropsühhiaatriliste haiguste, uimastisõltuvuse ja rasedusaegse kasutamise ohutusprobleemide kohta ning olemasolevate riskivähendusmeetmete efektiivsuse kohta seoses amfepramooni efektiivsusega ülekaalulistel patsientidel. See hõlmas müügiloa hoidjate kirjalikult ja suuliste selgituste käigus esitatud vastuseid, Saksamaa ja Taani tervishoiuandmebaaside kahe vaatlusuuringu tulemusi, sõltumatute ekspertide rühma väljendatud seisukohti ning müügiloa hoidjate esitatud taasläbivaatamise põhjendusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringud, mis toetasid amfepramooni kehakaalu vähendavat toimet, olid väga piiratud, ning leidis, et amfepramooniga ravi puhul täheldatud mõõduka ja ajutise kaalulanguse kliiniline olulisus on küsitav, arvestades vajadust säilitada rasvumisega patsientide pikaajaline kaalulangus.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et praegu kättesaadavad andmed ei muuda riske, mida varem tõestas inimravimite komitee nõukogu direktiivi 75/319/EMÜ artikli 12 kohase läbivaatamise tulemusena ja mis on seotud amfepramoonraviga.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks vaatlusuuringute tulemused ja spontaansetest turustamisjärgsetest teadetest pärit teabe, mis näitab, et praeguste meetmete, mille eesmärk on minimeerida amfepramoonravi riske patsientidel, kellel on suurem risk ravimite kõrvaltoimete tekkeks, ja riske, mis teadaolevalt suurenevad ravi kestusega, ei järgita vastuvõetaval määral. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et see tõstatab olulisi rahvatervise probleeme.
- Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need meetmed ei ole olnud piisavalt efektiivsed amfepramoonravi riskide vähendamiseks.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas täiendavate riskivähendusmeetmete rakendamise võimalust ja järeldas, et teostatavad ja proportsionaalsed meetmed ei suuda tagada amfepramooni sisaldavate ravimitega kaasnevate riskide tõhusat vähendamist, eelkõige seoses pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni, kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete haiguste ning sõltuvuse, kuritarvitamise ja taluvusega.
- Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et rasvunud ja vähemalt 30 kg/m² kehamassiindeksiga patsientidel, kelle puhul ainult asjakohane kehakaalu vähendamise raviskeem ei ole andnud tulemusi, on amfepramooni kui dieedi lisaravina kasutamise riskid suuremad kui mõõdukas ajutine kasulikkus.
- Lisaks ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada ühtki tingimust, mille täitmine tõendaks amfepramooni sisaldavate ravimite positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu kindlaksmääratud patsiendipopulatsioonis.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et amfepramooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole enam soodne, ning direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt tuleb selle müügiloa tühistada.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldised järeldused

Sellest tulenevalt leiab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et amfepramooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne. Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm amfepramooni sisaldavate ravimite müügiload direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel tühistada.