

## **II lisa**

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügilubade  
peatamise alused**

## Teaduslikud järeldused

### Meprobamaati sisaldavate suukaudsete ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Meprobamaat on kesknärvisüsteemi pärssiva toimega karbamaadi derivaat, millel on ärevust leevendav, rahustav ja lihaseid lõõgastav toime. Meprobamaadil on üsna kitsas terapeutiline indeks ja järsk annuse-toime kõver, mistõttu ravimi kasutamisel on suurem risk tahtmatuks üleannustamiseks koos raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate kõrvalnähtudega, nagu kooma, äge hüpotensioon, hingamiseseiskus ja kardiogeenne šokk. Meprobamaat võib tekitada füüsilist ja psüühilist sõltuvust ning potentsiaalselt eluohtlikku võrutussündroomi koos deliiriumiga ravimi kasutamise järsul katkestamisel, eriti pärast pikaajalist kasutamist. Meprobamaadi farmakoloogiline toime sarnaneb ravimi olemuse tõttu alkoholi ja barbituraatide toimega, seda isegi normaalse annuse ja ravi piiratud kestuse puhul. Meprobamaadi suukaudsed ravimvormid on Euroopa Liidus heaks kiidetud retseptiravimitena. Meprobamaat on müügil nii üksiktootena kui ka kombinatsioonis teiste ravimitega. Euroopas on ravim heaks kiidetud real erinevatel näidustustel, sealhulgas alkoholi võrutusravi, ärevusseisundite, lihasingete, krampide või tahtele alluvate lihaste spasmide ravi, seedetrakti funktsionaalhäirete sümptomaatiline ravi, migreenihoogude ning episoodilise unetuse ravi. Meprobamaat võib vastava eelsoodumuse korral esile kutsuda generaliseerunud toonilis-kloonilisi krampe, mis on ohtlik eriti alkoholi võrutusravi korral, mida iseloomustab niigi suurenenud soodumus krampide tekkeks.

Pärast Prantsusmaal läbiviidud meprobamaadi ohutuse ja efektiivsuse riiklikke hindamisi ning ravimiohutuse analüüse võttis Prantsusmaa raviamet (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, Afssaps) riskivähendamismeetmed, et vähendada meprobamaadi teadaolevaid riske, ja algatas ühtlasi riiklikud ravimiohutuse analüüsid nende meetmete efektiivsuse hindamiseks. Kaks hiljutist spontaansete kõrvalnähtude teatistel põhinevat ravimiohutuse analüüsi, mille viis läbi Lille'i CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) ja mis lõpetati 2011. aastal, ei näidanud riskivähendamismeetmete olulist efektiivsust. Ühtlasi märgiti, et nende ravimite kasulikkuse kohta puuduvad kliinilised andmed. Afssaps oli iseäranis mures eakatel patsientidel esinevate kõrvalnähtude pärast. Afssaps pidas seetõttu meprobamaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhet ebasoodsaks ning teatas 25. juulil 2011 Euroopa Ravimiametile ja Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteele oma kavatsusest peatada alates 2012. aasta jaanuarist meprobamaati sisaldavate suukaudsete ravimite müügiload Prantsusmaal. Selle tulemusena algatati direktiivi 2011/83/EÜ artikli 107 kohane meprobamaati sisaldavate suukaudsete ravimite üleeuroopaline hindamismenetlus.

### Ohutusarutelu

Inimravimite komitee tutvus müügiloa hoidjate esitatud kättesaadavate andmetega, kuid pidas neid ebapiisavaks, et pidada meprobamaati ohutuks ja sellega seonduvaid riske prognoositavaks. Seetõttu vaatas inimravimite komitee meprobamaadi ohutusprofiili (peamiselt neuroloogilised ja psühhiaatrilised kõrvalnähud, sh ravimisõltuvus ning rasked võrutusnähud tavapäraste kasutustingimuste korral, iseäranis eakatel patsientidel) hindamiseks läbi Lille'i CRPV teostatud kaks ravimiohutuse analüüsi, mille alusel Afssaps oli ravimite müügiload peatanud. Esimene analüüs käsitles üksnes meprobamaati sisaldavaid tooteid, mis on näidustatud täiendavaks kasutamiseks alkoholisõltuvusega patsientide võrutusravis, mis kestab 1–3 (maksimaalselt 12) nädalat. Nimetatud analüüs hindas 2009. aastal võetud riskivähendamismeetmete (näidustuse piiramine, pakendi suuruse vähendamine ja arstide teabelehe levitamine) efektiivsust nende ravimite riskiprofiilide suhtes. Uuringuperiood hõlmas andmeid ajavahemikust juuli 2009–märts 2011; uuringu tulemusi võrreldi ajavahemiku mai 2006–juuli 2009 andmetega. Teine analüüs käsitles meprobamaadi ja atseprometasiini sisaldavat kombinatsioonravimit, mis on näidustatud episoodilise unetuse raviks kestusega 2–5 päeva. Ka see analüüs hindas võetud riskivähendamismeetmete (näidustuse ja annustamise piiramine, pakendi suuruse vähendamine) efektiivsust ravimi riskiprofiili suhtes. Uuringuperiood kestis 1. oktoobrist 2005 kuni 30. septembrini 2010.

Üksnes meprobamaati sisaldavate ravimite osas tuvastas Lille'i CRPV esimene analüüs pärast riskivähendamismeetmete võtmist 119 meditsiiniliselt kinnitatud juhtu, mis sarnanesid meetmete võtmisele eelnenud perioodi juhtudega, kui jätta arvestamata müügiandmetel põhinev väidetav ravimit võtvate patsientide arvu vähenemine. Uuringuperioodil esinenud kõrvalnähud olid organsüsteemi klasside (SOC) alusel närvisüsteemi häired (29%) ning protseduurist tingitud vigastused, mürgistused ja tüsistused (12%). Teised sagedased kõrvalnähud olid organsüsteemi klasside järgi psühhiaatrilised häired, naha ja nahaaluse koe kahjustused ning vere ja lümfisüsteemi häired (igaüks 6–9%).

Rasketest kõrvalnähtudest esinesid kõige sagedamini kooma (11 juhtu), teadvuse häired (16 juhtu), segasusseisundid (15 juhtu) ning mürgistused (33 juhtu, sealhulgas tahtlikud, tahtmatud ja täpsustamata juhud). Teatati ka kuuest inhalatsioonipneumopaatia ja kolmest sõltuvus-/võõrutusjuhust. Inimravimite komitee märkis, et hoolimata eakate patsientide osakaalu 10% vähenemisest uuringuperioodil olid eakad patsiendid põhiline earühm, kellel täheldati kõrvalnähte (40%-l üle 65 aasta vanustest ja 32%-l üle 75 aasta vanustest patsientidest). Tahtmatu üleannustamise juhte (soovitatavast suuremate annuste sissevõtmine mitme päeva vältel) esines 9%-l patsientidest. Inimravimite komitee leidis, et meprobamaadi pikaajalise kasutamise andmed, mis pärinesid kahjunõuete andmebaasist, näitavad ravimsõltuvuse riski. Seda kinnitas ka analüüs, mis tuvastas uuringuperioodi vältel 9 sõltuvus-/võõrutusjuhtu (neist 3 rasket ja 6 kergemat juhtu). Uuringuperioodi vältel teatati 7 meprobamaadi kasutamisega seotud surmajuhtumist (neist 2 üleannustamise tulemusena). See on igati võrreldav ajavahemikus mai 2006–juuli 2009 esinenud 15 surmajuhtuga. Samuti viitas inimravimite komitee ühele koomajuhtumile, mis tekkis maksatsirroosiga patsiendil tõsise maksapuudulikkuse järel, aga ei lõppenud siiski surmaga. Inimravimite komitee oli seetõttu arvamisel, et alkoholi võõrutusravi patsientidel on oht rasketest kõrvalnähtude tekkeks, arvestades asjaolu, et enamikul kroonilise alkoholismi probleemidega patsientidel on maksatalitus tõenäoliselt kahjustatud.

Meprobamaadi/atseprometasiini sisaldavate kombinatsioonravimite osas tuvastas Lille'i CPRV teine analüüs uuringuperioodi vältel 365 meditsiiniliselt kinnitatud juhtu, millest 277 (76%) olid rasked (vastasid 894 kõrvalnähtule) ja 88 kergemad (vastasid 153 kõrvalnähtule). Võrdluseks – perioodil 2001 kuni 2006 registreeriti 308 rasket ja muud juhtu. Analüüsi käigus jõuti järeldusele, et riskivähendamismeetmete rakendamise järel ei vähenenud meprobamaadi/atseprometasiini kombinatsioonravimi kõrvalnähtude arv. Uuringuperioodil esinenud peamised kõrvalnähtud olid (organsüsteemi klasside alusel) eelkõige närvisüsteemi häired (34%), protseduurist tingitud vigastused, mürgistused ja tüsistused (8%) ning üldhäired (8%). Kõige sagedamini esinenud raske kõrvalnäht oli kooma (75 juhtu). Lisaks teatati veel teadvushäiretest (36 juhtu), kukkumistest (30 juhtu), madalast vererõhust (26 juhtu) ning segasusseisunditest ja orientatsioonihäiretest (20 juhtu). Uuringuperioodil registreeriti 30 surmajuhtu, millest 27 olid seotud psühhotroopsete ravimite kasutamisega ning 20 olid üleannustamise tulemus. Seitse koomajuhtu lõppes surmaga. Kõikide nende juhtude puhul oli seos meprobamaadi/atseprometasiini kombinatsioonravimi kasutamisega vähemalt võimalik. Inimravimite komitee oli mures ravimsõltuvuse riski pärast, seda ka normaalsete kasutustingimuste korral, millele viitasid 17 ravimsõltuvuse ja võõrutusnähtude juhtumit (neist 13 rasket ja 4 kergemat). Rasketest võõrutusnähtude riski ravimi kasutamisel tunnistasid suulistest selgitustest ka müügiloa hoidjad ise. 22% juhtudest esines üle 65 aasta vanustel patsientidel ja 13% juhtudest üle 75 aasta vanustel patsientidel. Ehkki inimravimite komitee märkis väikest vähenemist eakate patsientide arvus, on ravimit kasutavate eakate patsientide suur osakaal endiselt murettekitav. Komitee arvas, et kindlakstehtud riskid püsivad rakendatud riskivähendamismeetmetest hoolimata, eriti üle 65 aasta vanustel patsientidel, kellel esineb tõsine kukkumiste ja segasusseisundite risk.

Kokkuvõttes märkis inimravimite komitee, et kahes Prantsusmaa ravimiohutuse analüüsis on kindlaks tehtud 52 surmajuhtu (neist 30 üleannustamist), mida saab seostada meprobamaadi kasutamisega. Inimravimite komitee mõõnis, et samal ajal kasutatud ravimitel võis olla kaastoime, sest õigupoolest raviti kõiki patsiente samal ajal ka teiste ravimitega, iseäranis psühhotroopsete ravimitega. Siiski oli inimravimite komitee arvamisel, et ravimite koostoime meprobamaadiga võis suurendada kõrvalnähtude riski ja seega ei saa välistada, et meprobamaadil oli soodustav roll. See on aga eriti murettekitav eakate patsientide puhul.

Inimravimite komitee vaatas samuti läbi Eudravigilance'i andmebaasi sisestatud spontaansed kõrvalnähtude teatised ja tegi kindlaks 18 tahtmatu üleannustamise juhtu, millest 17 lõppesid surmaga. Märkides, et meprobamaadil on üsna kitsas terapeutiline indeks ja järsk annuse-toime kõver, järeldas inimravimite komitee, et tahtmatu üleannustamine on meprobamaadi puhul tõsiseks riskiks. Samadele Eudravigilance'i andmetele tuginedes märkis inimravimite komitee veel 11 võõrutusnähtude esinemisjuhtu, millest üks lõppes surmaga. Inimravimite komitee järeldas seetõttu, et meprobamaat võib pikaajalise kasutamise korral tekitada potentsiaalset ravimsõltuvust ning viia rasketest ja surmaga lõppeda võivate võõrutusnähtudeni. Viimasena viitas inimravimite komitee Kovacsi jt. (2002) epidemioloogilisele uuringule, milles käsitleti meprobamaadi tahtmatu üleannustamise juhtu.

### **Riskivähendamismeetmed**

Inimravimite komitee märkis, et enamiku müügiloa hoidjate sõnul on toodete kasulikkuse ja riski suhe positiivne ning rutiinsed ravimiohutusemeetmed kindlakstehtud ohutusprobleemide lahendamiseks piisavad. Seetõttu ei pidanud nad täiendavaid riskivähendamismeetmeid vajalikuks. Mõned müügiloa

hoidjad pakkusid siiski välja väiksed muudatused toote infolehes, iseäranis ravi kestuse osas. Üks müügiloa hoidja pakkus välja, et lisaks Prantsusmaal juba rakendatud ravi kestuse piirangutele oleks ainus viis tahtliku üleannustamise juhtude vähendamiseks toote kasutamine ainult haiglas. Üks teine müügiloa hoidja pidas meprobamaadi kasulikkuse ja riski suhet alkoholi võõrutusravi näidustusel negatiivseks ning soovitas eemaldada see näidustus riikides, kus ravim on saanud müügiloa. Inimravimite komitee vaatas müügiloa hoidjate ettepanekud läbi, kuid pidas neid meprobamaadi kasutusriskide vähendamisel ebapiisavaks. Arvestades ravimi näidustusi ja ravi kestust, ei peetud toote kasutamist üksnes haiglas praktiliseks.

Inimravimite komitee viitas ka ravimiohutuse analüüsidele, milles uuriti meprobamaadi ja meprobamaadi/atseprometasiini kombinatsioonravimi Prantsusmaal võetud riskivähendamismeetmete mõju, milles ei toonud kaasa olulist ega piisavat kõrvalnähtude esinemissageduse vähenemist meprobamaadi kasutamisel, seda ka normaalsete kasutustingimuste korral. Eriti küsitav on ravimi kasutamine eakatel patsientidel. Võetud meetmed ei olnud ravimsõltuvuse ja raskete võõrutusnähtude riski kõrvaldamiseks piisavad. Kokkuvõtteks oli inimravimite komitee arvamusel, et ei ole õnnestunud kindlaks teha riskivähendamismeetmeid, mis vähendaksid ravimi normaalsete kasutustingimuste korral meprobamaadi kasutamisega seoses kindlakstehtud riske kliiniliselt vastuvõetava tasemeni.

### **Efektiivsusarutelu**

Inimravimite komitee märkis, et olemasolevad andmed meprobamaadi efektiivsuse kohta on mõne näidustuse korral piiratud ja teiste korral puuduvad üldse. Kõik olemasolevad andmed on vananenud ega vasta praegustele metodoloogilistele nõuetele. Kokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamusel, et ehkki esialgse müügiloa väljastamisest saadik on ravimi efektiivsus jäänud suurel määral samaks, näitavad olemasolevad andmed meprobamaadi väga piiratud kliinilist efektiivsust heakskiidetud näidustustel. Lisaks märkis inimravimite komitee, et olemasolevad meditsiinipraktika juhised ei soovita meprobamaadi kasutamist ärevuse, alkoholi võõrutusravi ega migreeni korral.

### **Üldine kasulikkuse ja riski suhte hindamine**

Inimravimite komitee hindas olemasolevaid andmeid tervikuna, võttes arvesse ka müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi selgitusi ning Prantsusmaal teostatud riiklikke ravimiohutuse hindamisi.

Ohutusküsimuses võttis inimravimite komitee arvesse meprobamaadi kasutamisega seoses tuvastatud erinevaid raskeid neuroloogilisi (kooma, teadvusekaotus) ja psühhiaatrilisi (ravimsõltuvus ja võõrutusnähtud) kõrvalnähte, mis võivad olla tõsised ning potentsiaalselt surmaga lõppeda, seda ka normaalsete kasutustingimuste korral. Eakad patsiendid moodustavad märkimisväärse osa patsientide koguhulgast. Ravimi kasutamine selles populatsioonis on problemaatiline, eriti arvestades kõrvalnähtude suuremat tekkeriski koostoime tõttu samal ajal kasutatavate ravimitega. Komitee märkis, et meprobamaadil on üsna kitsas terapeutiline indeks ja järsk annuse-toime kõver, mida kinnitavad olemasolevad andmed terve rea tahtmatute üleannustamisjuhtude kohta, mis olid tihtipeale rasked, kusjuures esines ka surmajuhte. Inimravimite komitee järeldas, et tahtmatu üleannustamine on meprobamaadi kasutamisel suur risk. Komitee võttis arvesse ka asjaolu, et meprobamaat võib pikaajalise kasutamise korral tekitada potentsiaalset ravimsõltuvust ning viia raskete ja surmaga lõppevate võõrutusnähtudeni. Veel oli inimravimite komitee arvamusel, et alkoholi võõrutusravil olevatel patsientidel on kahjustatud maksatalitluse tõttu risk raskete kõrvalnähtude tekkeks.

Riskivähendamismeetmete osas vaatas inimravimite komitee läbi ravimiohutuse analüüsid Prantsusmaal võetud meprobamaadi ja meprobamaadi/atseprometasiini kombinatsioonravimi riskivähendamismeetmete mõju kohta ja müügiloa hoidjate väljapakutud täiendavad riskivähendamismeetmed. Inimravimite komitee järeldas, et ei ole õnnestunud kindlaks teha riskivähendamismeetmeid, mis vähendaksid ravimi normaalsete kasutustingimuste korral meprobamaadi kasutamisega seoses kindlakstehtud riske kliiniliselt vastuvõetava tasemeni, eriti eakate patsientide ja ravimsõltuvuse riskiga patsientide puhul.

Lisaks oli inimravimite komitee arvamusel, et ehkki esialgse müügiloa väljastamisest saadik on ravimi efektiivsus jäänud suurel määral samaks, näitavad olemasolevad andmed meprobamaadi väga piiratud kliinilist efektiivsust heakskiidetud näidustustel.

Võttes arvesse meprobamaadi kasutamisega seostatud raskeid neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi kõrvalnähte (ka normaalsete kasutustingimuste korral), tahtmatu üleannustamise ja võõrutusnähtudega ravimsõltuvuse riski, väga piiratud kliinilisi andmeid ravimi efektiivsuse kohta ning seni väljapakutud ja rakendatud riskivähendamismeetmete efektiivsuse puudumist, leidis inimravimite

komitee kokkuvõttes, et normaalsete kasutustingimuste korral ei ole meprobamaati sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivne. Võttes arvesse võõrutusnähtude tõsist riski, soovitas inimravimite komitee eemaldada meprobamaat 15 kuu jooksul ravimiturult, et kindlustada meprobamaati võtvate patsientide ravi ohutu katkestamine või muule ravile üleminek. Selle perioodi vältel ei tohi alustada uute patsientide ravi meprobamaadiga.

### Müügilubade peatamise põhjused

Võttes arvesse, et:

- inimravimite komitee arutas meprobamaadi kasutamisega seoses teatatud erinevaid neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi kõrvalnähte, mis võivad olla rasked ja potentsiaalselt surmaga lõppeda, seda ka normaalsete kasutustingimuste korral;
- inimravimite komiteele tekitas muret märkimisväärne eakate patsientide osakaal ja ravimi kasutamine selles populatsioonis, eriti arvestades kõrvalnähtude suuremat tekkeriski võimaliku koostoime tõttu samal ajal kasutatavate ravimitega;
- inimravimite komitee märkis, et meprobamaadil on üsna kitsas terapeutiline indeks ja järsk annuse-toime kõver, ning leidis seetõttu, et tahtmatu üleannustamine, mis on sageli tõsine ja võib lõppeda surmaga, on meprobamaadi kasutamisel suureks riskiks;
- inimravimite komitee leidis, et meprobamaadil on normaalsete kasutustingimuste korral potentsiaalne ravimsõltuvust tekitav toime, mistõttu meprobamaati seostatakse raskete võõrutusnähtude esinemise riskiga;
- inimravimite komitee on arvamusel, et alkoholi võõrutusravil olevatel patsientidel on kahjustatud maksatalitluse tõttu risk raskete kõrvalnähtude tekkeks;
- inimravimite komitee kaalus Prantsusmaal võetud riskivähendamismeetmete mõju ja müügiloa hoidjate väljapakutud täiendavaid riskivähendamismeetmeid ning järeldas, et seni ei ole õnnestunud kindlaks teha riskivähendamismeetmeid, mis vähendaksid ravimi normaalsete kasutustingimuste korral meprobamaadi kasutamisega seoses kindlakstehtud riske kliiniliselt vastuvõetava tasemeni;
- inimravimite komitee järeldas, et olemasolevad andmed näitavad meprobamaadi väga piiratud kliinilist efektiivsust heakskiidetud näidustuste osas;
- inimravimite komitee järeldas seetõttu, et normaalsete kasutustingimuste korral ei ole meprobamaati sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Selle tulemusena soovitas inimravimite komitee Euroopa Komisjonil peatada käesoleva arvamuse I lisa loetletud meprobamaati sisaldavate ravimite müügiloa kõikis asjaomastes Euroopa Liidu liikmesriikides. Antud otsus jõustub 15 kuu jooksul pärast Euroopa Komisjoni otsuse vastuvõtmist, et kindlustada meprobamaati võtvate patsientide ravi ohutu katkestamine või muule ravile üleminek. Selle perioodi vältel ei tohi alustada uute patsientide ravi meprobamaadiga.

Müügiloa peatamise otsuse tühistamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama veenvaid andmeid patsientide populatsiooni kohta, kellel meprobamaadi kasulikkus ületab selgelt sellega seoses kindlakstehtud riskid (vt arvamuse III lisa).