

II priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir sprendimo
sustabdyti rinkodaros teisės galiojimą pagrindas**

Mokslinės išvados

Per burną vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra meprobamato, bendra mokslinio įvertinimo santrauka (žr. I priedą)

Meprobamatas yra karbamatinis darinys, kuris veikia kaip centrinės nervų sistemos depresantas ir pasižymi anksiolitiniu, sedatyviniu ir raumenis atpalaiduojančiu poveikiu. Nustatyta, kad meprobamato terapinis indeksas palyginti mažas – preparato dozės-atsako kreivė stati, dėl to padidėja rizika vaistą netyčia perdozuoti. Vaistą perdozavus gali atsirasti sunkių ir net gyvybei pavojingų šalutinių reiškinių, kaip antai: koma, ryški hipotenzija, hipotermija, kvėpavimo sustojimas ir kardiogeninis šokas. Meprobamatas, net ir skiriamas įprastomis dozėmis ir esant įprastinei gydymo trukmei, dėl savo savybių gali sukelti fizinę ir psichinę priklausomybę, o staiga nutraukus vaisto vartojimą, ypač po ilgesnio vartojimo, gali atsirasti gyvybei pavojingas abstinencijos sindromas su kliesiais, kurių farmakologinis mechanizmas panašus į alkoholio ar barbituratų poveikį. Geriamas per burną meprobamato formas Europos Sąjungoje galima įsigyti tik pagal receptą. Preparatas tiekiamas kaip vienos sudėtinės medžiagos produktas arba nustatytuose deriniuose su kitomis medžiagomis. Europoje patvirtinta daug vaisto vartojimo indikacijų, kaip antai: palengvinti alkoholio vartojimo nutraukimo reiškinius, gydyti nerimo būsenas, raumenų įtempimą, spazmus ar valingą raumenų susitraukimą, simptomiškai gydyti funkcinis virškinimo sutrikimus, taip pat gydyti migrenos priepuolius ir atsitiktinę nemigą. Meprobamatas gali sužadinti generalizuotų toninių-kloninių traukulių priepuolius polinkį turintiems pacientams. Toks poveikis nepageidautinas gydant alkoholio vartojimo nutraukimą – būseną, kuriai būdinga didesnė traukulių tikimybė.

Dėl gausių nacionalinių saugumo ir veiksmingumo apžvalgų ir farmakologinio budrumo tyrimų dėl meprobamato Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija (AFSSAPS) įgyvendino rizikos mažinimo priemones, siekdama sumažinti nustatytą meprobamato riziką, taip pat inicijavo nacionalinius farmakologinio budrumo tyrimus šių priemonių veiksmingumui įvertinti. Pastaraisiais metais dviem savanoriškų pranešimų duomenimis paremtais farmakologinio budrumo tyrimais, kuriuos atliko Lilio Regioninio farmakologinio budrumo centras (CRPV) ir kurie buvo užbaigti 2011 m., nenustatyta jokių reikšmingų rezultatų net ir įgyvendinus šias rizikos mažinimo priemones. Tyrimų išvados taip pat pažymima, kad trūksta minėtų produktų naudą pagrindžiančių klinikinių duomenų. Be to, AFSSAPS ypač nuogąstavo dėl senyvo amžiaus pacientų patiriamų šalutinių reiškinių. Todėl AFSSAPS nusprendė, kad vaistų, kurių sudėtyje yra meprobamato, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas ir 2011 m. liepos 25 d. pranešė Europos vaistų agentūrai (EMA) ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), jog nuo 2012 m. sausio ketina sustabdyti per burną vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra meprobamato, rinkodaros teisės galiojimą Prancūzijoje. Todėl Europos lygiu buvo pradėta Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnyje numatyta procedūra dėl per burną vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra meprobamato.

Diskusija dėl saugumo

CHMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojų pateiktus turimus duomenis ir priėjo prie išvados, kad šių negausių duomenų nepakanka meprobamato saugumui įvertinti ir su jo vartojimu susijusiai rizikai nustatyti. Todėl, norėdamas įvertinti meprobamato saugumą, ir ypač jo neurologinius ir psichiatrinius šalutinius reiškinius, tarp jų ir farmakologinę priklausomybę ir sunkius vartojimo nutraukimo simptomus įprastomis vartojimo sąlygomis, visų pirma senyvo amžiaus pacientams, CHMP įvertino dviejų Lilio CRPV atliktų meprobamato saugumo farmakologinio budrumo tyrimų duomenis, kuriais remiantis AFSSAPS priėmė sprendimą sustabdyti visų susijusių produktų rinkodaros teisės galiojimą. Pirmame tyrime buvo tiriami tik meprobamato turintys produktai, kurių indikacijoje nurodoma, kad jie gali būti skiriami priklausomybę alkoholiui turinčių asmenų abstinencijai gydyti 1–3 savaites, bet ne daugiau kaip 12 savaičių. Šiame tyrime įvertinti 2009 m. rizikos mažinimo priemonių, kurias sudarė indikacijų apribojimas, pakuotės dydžio sumažinimas ir viešo sveikatos priežiūros pranešimo išplatimas, įtaka preparatų saugumui. Tirtas laikotarpis nuo 2009 m. liepos iki 2011 m. kovo, o gauti duomenys palyginti su 2006 m. gegužės – 2009 m. liepos laikotarpio duomenimis. Antrajame tyrime įvertintas sudėtinis meprobamato ir aceprometazino turintis produktas, indikuotinas gydyti atsitiktinę nemigą, gydymą skiriant 2–5 dienas. Šiame tyrime įvertinti rizikos mažinimo priemonių, kurias sudarė indikacijų ir dozavimo apribojimas, taip pat pakuotės dydžio sumažinimas, įtaka preparatų saugumui. Tirtas laikotarpis nuo 2005 m. spalio 1 d. iki 2010 m. rugsėjo 30 d.

Pirmajame Lilio CPRV tyrime ištyrus produktų, sudarytų vien tik iš meprobamato, duomenis, nustatyta 119 mediciniškai patvirtintų probleminių atvejų, užfiksuotų įgyvendinus rizikos mažinimo priemones. Šie rezultatai buvo panašūs į duomenis, užfiksuotus prieš įgyvendinant rizikos mažinimo priemones, nors pagal produktų pardavimo rodiklius pacientai šių vaistų suvartojo mažiau. Tiriamuoju laikotarpiu šalutinių reiškinių daugiausia būta organų sistemų klasėse (angl. SOCs) – neurologinių sutrikimų (29 proc.), taip pat su procedūromis susijusių pažeidimų / apsinuodijimų ir komplikacijų (12 proc.). Kiti organų sistemų klasėms priskiriami reiškiniai buvo psichiatriniai, odos ir poodžio sutrikimai, hematologinės ir limfinės sistemos ligos (kiekvieno iš jų po 6-9 proc.). Dažniausi sunkūs šalutiniai reiškiniai buvo koma (11 atvejų), sąmonės sutrikimai (16 atvejų), sumišimo būklės (15 atvejų) ir apsinuodijimai (33 atvejai, tarp jų tyčiniai, atsitiktiniai ar nepatikslinti). Užfiksuoti ir 6 inhaliacinės pneumopatijos ir 3 priklausomybės / nutraukimo reiškiniai atvejai. CHMP atkreipė dėmesį, kad nepaisant vėlesniu tiriamuoju laikotarpiu 10-čia procentų sumažėjusių senyvo amžiaus pacientų atvejų, būtent šie pacientai ir toliau dažniausiai nukenčia (40 proc. vyresnių nei 65 metų amžiaus pacientų ir 32 proc. vyresnių nei 75 metų). 9 procentams pacientų nustatytas atsitiktinis perdozavimas, t. y. didesnės už rekomenduojamas dozės kelių dienų laikotarpiu. CHMP nusprendė, jog remiantis ieškinių duomenų bazės informacija apie preparatų vartojimą, kuris dažniausiai buvo ilgalaikis, turimi duomenys atskleidžia farmakologinės priklausomybės nuo vaistų riziką. Šią nuomonę patvirtino tyrimas, kuriuo nustatyti 9 priklausomybės / nutraukimo reiškiniai atvejai tiriamuoju laikotarpiu, iš kurių 3 sukėlė sunkių padarinių, o 6 – ne sunkių. Tiriamuoju laikotarpiu užfiksuoti 7 su meprobamatu susiję mirties atvejai, iš kurių 2 įvyko dėl perdozavimo. Šie duomenys panašūs į 15 mirties atvejų (iš kurių 7 įvyko dėl perdozavimo), užfiksuotų 2006 m. gegužės – 2009 m. liepos laikotarpyje. CHMP taip pat pažymėjo nemirtiną komos atvejį, įvykusį ciroze sergančiam pacientui dėl sunkaus kepenų nepakankamumo. CHMP nuomone, dėl alkoholio vartojimo nutraukimo sindromo minėtais vaistais gydomiems pacientams gresia rimti šalutiniai reiškiniai, kadangi daugumos tokių pacientų kepenų funkcija dažniausiai jau būna sutrikusi dėl chroninio piktnaudžiavimo alkoholiu.

Antrame Lilio CPRV tyrime tiriant sudėtinius meprobamato ir aceprometazino produktus, užfiksuoti 365 mediciniškai patvirtinti probleminiai atvejai, iš kurių 277 (76 proc.) priskirti prie sunkių (sukėlusių 894 šalutinius reiškiniai) ir 88 – prie ne sunkių atvejų (sukėlusių 153 šalutinius reiškiniai). Tuo tarpu 2001–2006 m. laikotarpiu užfiksuoti 308 sunkūs ir ne sunkūs probleminiai atvejai. Tyrimė konstatuota, kad pranešimų apie probleminius gydymo sudėtiniais meprobamato ir aceprometazino preparatais atvejus nesumažėjo net ir įgyvendinus rizikos mažinimo priemones. Tiriamuoju laikotarpiu šalutinių reiškinių daugiausia būta organų sistemų klasėse – neurologinių sutrikimų (34 proc.), taip pat su procedūromis susijusių pažeidimų / apsinuodijimų ir komplikacijų (8 proc.) ir bendrinių sutrikimų (8 proc.) kategorijose. Dažniausi sunkūs šalutiniai reiškiniai buvo koma (75 atvejai). Taip pat būta pranešimų apie sąmonės sutrikimus (36 atvejai), suklupimus (30 atvejų), hipotenziją (26 atvejai), sumišimą ir orientacijos sutrikimus (20 atvejų). Tiriamuoju laikotarpiu užfiksuoti 30 mirties atvejai, iš kurių 27 buvo susiję su psichotropinių vaistų vartojimu, o 20 įvyko dėl perdozavimo. 7 komos ištikti pacientai mirė. Visi atvejai buvo galimai siejami su meprobamato ir aceprometazino derinių vartojimu. CHMP išreiškė susirūpinimą dėl nustatytos farmakologinės priklausomybės nuo vaistų rizikos net ir įprastomis jų vartojimo sąlygomis. Tai patvirtino 17 pranešimų apie farmakologinę priklausomybę ir vaistų vartojimo nutraukimo simptomus (iš jų 13 atvejų sunkūs ir 4 ne sunkūs). Žodžiu pateiktoje informacijoje sunkius vaistų vartojimo nutraukimo simptomus pripažino ir rinkodaros teisės turėtojas. 22 proc. pranešimų apie probleminius gydymo atvejus pacientų amžius viršijo 65 metus, o 13 proc. pranešimų minimi 75 metų amžiaus ir vyresni pacientai. CHMP atkreipė dėmesį, jog produktus vartojančių senyvo amžiaus pacientų neįymiai sumažėjo, tačiau išreiškė susirūpinimą, kad ši vartotojų kategorija ir toliau sudaro didelę dalį vartojančiųjų. CHMP nuomone, nepaisant įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių, nustatyta vaistų vartojimo rizika išlieka, ypač vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams, kuriems labiausiai tikėtinas suklupimas ir sumišimas.

CHMP atkreipė dėmesį į dviejuose Prancūzijos farmakologinio budrumo tyrimuose minimus 52 mirčių atvejus (iš jų 30 dėl perdozavimo) galimai siejamus su meprobamato vartojimu. CHMP taip pat pripažino galimą gretutinių vaistų papildomą poveikį, kadangi beveik visais atvejais pacientai vartojo ir kitus vaistus, daugiausia psichotropinius preparatus. Tačiau CHMP nuomone, gretutiniai vaistai galėjo padidinti šalutinių reiškinių riziką dėl sąveikos su meprobamatu, todėl negalima neigti, jog meprobamatas negalėjo turėti įtakos šalutiniams reiškiniams. Tai ypač aktualu senyvo amžiaus vartotojų kategorijai.

CHMP taip pat įvertino savanoriškus pranešimus, įtrauktus į „Eudravigilance“ duomenų bazę, ir nustatė 18 atsitiktinio perdozavimo atvejų, iš kurių 17 buvo mirtini. Pažymėdamas meprobamato palyginti siaurą terapinį indeksą ir stačią dozės-atsako kreivę, CHMP priėjo išvadą, kad atsitiktinis meprobamato perdozavimas kelia rimtą pavojų. Remdamasis tos pačios „Eudravigilance“ bazės duomenimis, CHMP taip pat nustatė 11 atvejų, tarp jų 1 mirtiną, kuomet pasireiškė vaisto nutraukimo simptomai. Dėl to CHMP priėjo išvadą, kad ilgai vartojamas meprobamatas gali sukelti farmakologinę priklausomybę ir sunkius, pavojingus gyvybei nutraukimo simptomus. CHMP tai pat pažymėjo 2002 metų Kovacs'o su

bendradarbiais klinikinį epidemiologinį tyrimą, kuriame užfiksuoti 25 atsitiktiniai meprobamato perdozavimo atvejai.

Rizikos mažinimo priemonės

CHMP pažymėjo, kad daugumos rinkodaros teisės turėtojų nuomone, jų produktų naudos ir rizikos santykis buvo teigiamas, todėl manyta, jog įprastų farmakologinio budrumo priemonių pakako pacientams apsaugoti nuo žinomų rizikos veiksnių. Taigi, rinkodaros teisės turėtojų nuomone, papildomų rizikos mažinimo priemonių nereikėjo. Kai kurie rinkodaros teisės turėtojai vis dėlto pasiūlė nežymiai pakeisti informaciją apie produktą, ypač susijusią su gydymo trukme. Vienas rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė greta gydymo trukmės apribojimo, jau įsigaliojusio Prancūzijoje, leisti vaistą skirti tik ligoninėse; jo manymu, tai būtų buvęs vienintelis būdas sumažinti sąmoningo perdozavimo atvejų skaičių. Vienas iš rinkodaros teisės turėtojų teigė, kad meprobamato naudos ir rizikos santykis nepalankus alkoholio vartojimo nutraukimo indikacijai ir pasiūlė tokią indikaciją pašalinti ten, kur ji jau buvo patvirtinta. CHMP, įvertinęs rinkodaros teisės turėtojų pasiūlymus, nusprendė, kad siūlomų priemonių nepakanka, kad būtų tinkamai sumažinti meprobamato vartojimo rizikos veiksniai. Preparato skyrimo ribojimas tik ligoninėse laikytinas nepraktišku, atsižvelgus į indikacijos pobūdį ir gydymo trukmę.

CHMP taip pat atsižvelgė į farmakologinio budrumo tyrimus, kuriais įvertintos Prancūzijoje įgyvendintos meprobamato ir meprobamato bei aceprometazino derinio rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių meprobamato sukeltų šalutinių reiškinių dažnumas, tarp jų ir įprastomis vartojimo sąlygomis, nesumažėjo nei reikšmingai, nei pakankamai. Preparatų vartojimas išliko ypač paplitęs tarp senyvo amžiaus pacientų. Taip pat nepakako priemonių siekiant sumažinti farmakologinės priklausomybės ir sunkių vartojimo nutraukimo simptomų riziką. Todėl CHMP priėjo išvados, jog nepavyko nustatyti rizikos mažinimo priemonių, kuriomis būtų galima tinkamai sumažinti su meprobamato vartojimu susijusius rizikos veiksnius iki kliniškai priimtino lygmens įprastomis vartojimo sąlygomis.

Diskusija dėl veiksmingumo

CHMP pažymėjo, kad turimi meprobamato veiksmingumo duomenys vienoms indikacijoms yra nepakankami, o kitoms tokių duomenų apskritai nėra. Visi turimi duomenys yra pasenę ir neatitinka šiuolaikinių metodologinių kriterijų. Nors preparatų veiksmingumas išliko daugmaž nepakitęs nuo pradinio rinkodaros teisės suteikimo, CHMP priėjo išvadą, jog remiantis turimais duomenimis, meprobamato klinikinis veiksmingumas patvirtintoms indikacijoms yra labai menkas. CHMP taip pat pažymėjo, kad turimi medicinos praktikos vadovai nerekomenduoja meprobamatu gydyti nerimo sutrikimą, alkoholio nutraukimo sindromą arba migreną.

Bendras rizikos ir naudos įvertinimas

CHMP įvertino visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros teisės turėtojų pateiktą informaciją raštu ir žodžiu, taip pat Prancūzijos nacionaliniu lygiu atliktų farmakologinio budrumo tyrimų rezultatus.

Preparato saugumo požiūriu CHMP nustatė, kad vartojant meprobamatą, net ir įprastomis vartojimo sąlygomis užfiksuojama daug sunkių neurologinių (koma, sąmonės praradimas) ir psichiatrinų (farmakologinė priklausomybė ir vartojimo nutraukimo simptomai) šalutinių reiškinių, kurie gali būti sunkūs ir mirtini. Didelę preparatų vartotojų dalį sudaro senyvo amžiaus pacientai. Ši vartotojų kategorija kelia didelį susirūpinimą dėl didesnės šalutinių reiškinių rizikos sąveikaujant meprobamato preparatams su skiriamais gretutiniais vaistais. CHMP pažymėjo, kad meprobamato terapinis indeksas yra palyginti siauras ir dozės-atsako kreivė stati – šiuos rodiklius patvirtina turimi duomenys apie daugelį atsitiktinių perdozavimų, dažnai sunkių arba net mirtinų. Todėl CHMP priėjo išvadą, kad atsitiktinis perdozavimas yra rimtas meprobamato vartojimo rizikos veiksnys. CHMP taip pat nustatė, kad ilgalaikis meprobamato vartojimas gali sukelti farmakologinę priklausomybę, kuri savo ruožtu gali sukelti sunkius ar net mirtinus vaisto vartojimo nutraukimo simptomus. Be to, CHMP nuomone, skiriant šį preparatą nuo alkoholio nutraukimo sindromo, kyla vaisto šalutinių reiškinių pavojus dėl sutrikusios tokių pacientų kepenų funkcijos.

CHMP įvertino rizikos mažinimo priemones atsižvelgdamas į farmakologinio budrumo tyrimų išvadas, kuriomis charakterizuojama Prancūzijoje įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių įtaka meprobamato ir meprobamato bei aceprometazino derinio sukeliams šalutiniams poveikiams; taip pat atsižvelgta ir į rinkodaros teisės turėtojų pateiktas ribotas rizikos mažinimo priemones. CHMP priėjo išvadą, jog nepavyko nustatyti rizikos mažinimo priemonių, kuriomis būtų galima tinkamai, iki kliniškai priimtino

lygmens sumažinti su meprobamato vartojimu susijusius rizikos veiksnius, ypač farmakologinę priklausomybę ir šalutinius reiškinius senyvo amžiaus pacientams.

Be to, nors preparatų veiksmingumas išliko beveik nepakitęs nuo pradinio rinkodaros teisės suteikimo, CHMP nuomone, remiantis turimais duomenimis, meprobamato klinikinis veiksmingumas patvirtintoms indikacijoms yra labai menkas.

Taigi, atsižvelgiant į net ir įprastomis sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra meprobamato, sukeltus sunkius nervų sistemos ir psichiatrinius šalutinius reiškinius, taip pat į atsitiktinio perdozavimo ir su vartojimo nutraukimo simptomais susijusios farmakologinės priklausomybės rizikos veiksnius, labai mažą klinikinių duomenų skaičių ir nepakankamai veiksmingas įgyvendintas ir siūlomas rizikos mažinimo priemonės, CHMP nusprendė, kad vaistinių per burną vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra meprobamato, rizikos ir naudos santykis įprastomis vartojimo sąlygoms nėra teigiamas. Deramai atsižvelgęs į sunkius minėtų vaistų vartojimo nutraukimo simptomus, CHMP rekomendavo išimti meprobamatą iš apyvartos per 15 mėnesių – taip būtų užtikrinamas saugus gydymo šiais preparatais nutraukimas arba jų pakeitimas kitais vaistais. Minėtu laikotarpiu negalima pradėti gydyti meprobamato preparatais naujų pacientų.

Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo pagrindas

Kadangi

- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad gauta daug pranešimų apie sunkius ir gyvybei pavojų keliančius nervų sistemos ir psichiatrinius šalutinius reiškinius, susijusius su meprobamato vartojimu įprastomis sąlygomis;
- komitetas išreiškė susirūpinimą dėl didelės senyvo amžiaus vartotojų dalies ir vaistų vartojimo šioje pacientų kategorijoje, ypač atsižvelgiant į didesnę šalutinių reiškinių riziką dėl preparatų sąveikos su skiriamais gretutiniais vaistais;
- komitetas įvertino palyginti mažą meprobamato terapinį indeksą ir dėl to nustatė, kad dažniausiai sunkus ir galimai mirtinas atsitiktinis perdozavimas kelia rimtą pavojų vartojant meprobamatą;
- CHMP nustatė, kad įprastomis vartojimo sąlygomis meprobamatas gali sukelti farmakologinę priklausomybę ir dėl to susijęs su žymia vartojimo nutraukimo simptomų rizika;
- CHMP išreiškė nuomonę, kad skiriant šį preparatą nuo alkoholio nutraukimo sindromo, kyla vaisto sunkių šalutinių reiškinių pavojus dėl sutrikusios tokių pacientų kepenų funkcijos;
- CHMP, atsižvelgdamas į Prancūzijoje įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių rezultatų vertinimą, taip pat į rinkodaros teisės turėtojų pateiktas ribotas papildomas rizikos mažinimo priemonės, priėjo išvadą, jog nepavyko nustatyti rizikos mažinimo priemonių, kuriomis būtų galima tinkamai, iki kliniškai priimtino lygmens sumažinti su meprobamato vartojimu susijusią žinomą riziką;
- CHMP nustatė, jog remiantis turimais duomenimis, meprobamato klinikinis veiksmingumas patvirtintoms indikacijoms yra labai menkas;
- CHMP dėl to priėjo išvadą, kad vaistinių per burną skirtų vartoti preparatų, kurių sudėtyje yra meprobamato, rizikos ir naudos santykis įprastomis vartojimo sąlygoms nėra teigiamas.

CHMP Europos Komisijai rekomendavo sustabdyti visų sprendimo I priede išvardytų vaistų, kurių sudėtyje yra meprobamato, rinkodaros teisės galiojimą visose susijusiose ES valstybėse narėse per 15 mėnesių nuo Europos Komisijos sprendimo įsigaliojimo, kad būtų užtikrintas saugus gydymo šiais preparatais nutraukimas arba jų pakeitimas kitais vaistais. Minėtu laikotarpiu negalima pradėti gydyti meprobamato preparatais naujus pacientus.

Kad būtų atšauktas rinkodaros teisės galiojimo sustabdymas, rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti įtikinamų duomenų, apibrėžiančių tikslią pacientų grupę, kuriai meprobamato nauda būtų aiškiai didesnė už nustatytą vaisto vartojimo riziką (žr. nuomonės III priedą).