

Lisa II

**Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ja ravimite
turustamise ning kasutamise peatamise alused**

Teaduslikud järeldused

Buflomediili sisaldavate ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Buflomediil on α_1 -, α_2 -adrenolüütiline aine, millel on vasoaktiivsed ja hemoreoloogilised omadused ning mis parandab mikrotsirkulatsiooni tasemel verevoolu ja kudede varustatust hapnikuga. Buflomediili sisaldavad ravimid on riiklike menetluste teel saanud müügiloa ja neid turustatakse Euroopa Liidu 12 liikmesriigis, esimesena anti müügiluba 1974. aastal Prantsusmaal. Praegu on buflomediil Prantsusmaal heaks kiidetud sümptomaatilise perifeersetes arterite okluseeriva haiguse (PAOH II staadium) sümptomite raviks. Maksimaalne heakskiidetud ööpäevane annus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on 600 mg ning neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel 300 mg. Buflomediili kasutamist antud tingimustel nimetatakse tavatingimustel kasutamiseks.

Buflomediili kasutamisega seostatud raskete närvisüsteemi ja südamega seotud kõrvalnähtudest teatamise järel viis Prantsusmaa varem läbi kaks ravimiohutuse ja ravimitoksilisuse järelevalve uuringut. Uuringutes täheldatud närvisüsteemiga seotud rasked kõrvalnähud olid peamiselt krampid, müokloonus ja *status epilepticus*. Südamega seotud rasked kõrvalnähud olid tahhükardia, hüpertensioon, ventrikulaarsed rütmihäired ja südameseiskus. Nende uuringute järel võtsid Prantsusmaa riiklikud pädevad asutused tarvitusele mitmeid reguleerivaid meetmeid, et minimeerida buflomediiliga seotud kõrvalnähtude riski. Seetõttu toimus 2010. aasta detsembris Prantsusmaal buflomediili kasulikkuse ja riski suhte uus hindamine, mille tulemusena peatas Prantsusmaa raviamet kõik buflomediili sisaldavate ravimite müügiloa. Ühtlasi alustati buflomediili sisaldavate ravimite kohta muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohane menetlus. Menetlus algas inimravimite komitee 2011. aasta veebruari kohtumisel.

Ohutuse arutelu

Inimravimite komitee tutvus Prantsusmaa Eudravigilance'i andmebaasi andmetega, milles analüüsiti buflomediili kasutamisel spontaanselt teatatud kõrvaltoimeid, et teha kindlaks juhud, mille korral tavaliste terapeutiliste annuste kasutamisel (st maksimaalselt 600 mg ööpäevas suukaudse tableti ravimvormi korral) täheldati südame ja närvisüsteemiga seotud reaktsioone. Inimravimite komitee võttis samuti arvesse müügiloa hoidja koostatud individuaalsete juhtumite ohutusaruannete (ICSR) andmebaasi analüüsi, et teha kindlaks kardioloogilised või neuroloogilised kõrvalnähud, mis ilmnesid ravimi tavatingimustel kasutamisel (st juhud, mil maksimaalne ööpäevane annus ei ületanud 600 mg), tahtmatu üleannustamise juhud ja kõrvalnähud, mida täheldati annuse kohandamist nõudnud neerupuudulikkusega patsientidel. Inimravimite komitee vaatas veel läbi kõik olemasolevad andmed müügiloa hoidja koostatud buflomediili turustamisjärgsete individuaalsete juhtumite ohutusaruannete kohta, mis pärinesid ravimifirmade Abbott Laboratories ja Amdipharm globaalsest ohutusandmebaasist, meditsiinikirjanduses (kogu maailmas) avaldatud artiklitest ning tervest reast muudest allikatest, näiteks toksikoloogia/mürgistuskontrolli keskuste ja raviametite andmetest.

Rasked kardiovaskulaarsed ja neuroloogilised kõrvalnähud, mis tekkisid ravimi tavatingimustel kasutamisel

Eudravigilance'i andmebaasi analüüsimisel tehti kindlaks 74 buflomediili kasutamisega seotud kõrvalnähu juhtu, neist 35 juhtu olid seotud südamega ja 39 juhtu närvisüsteemiga. Nimetatud juhtudest kokku 12 juhul raviti patsiente buflomediili maksimaalse terapeutilise annuse piiresse jäävate annustega (st kuni 600 mg ööpäevas). 6 kardiovaskulaarset ja 6 neuroloogilist kõrvalnähtu olid rasked kõrvalnähud. Ehkki nimetatud 12 juhul olid komplitseerivaks asjaoluks kaasuvad kliinilised seisundid ja samal ajal kasutatavad ravimid, leidis inimravimite komitee siiski, et need kinnitavad raskete kõrvalnähtude tekkeriski buflomediili tavatingimustel kasutamisel.

Müügiloa hoidja läbi viidud individuaalsete juhtumite ohutusaruannete andmebaasi analüüsil tehti kindlaks 33 juhtu, mis olid seotud buflomediili maksimaalse ööpäevase annuse 600 mg kasutamisega. Neist 21 juhul oli tegemist neuroloogiliste kõrvalnähtudega. Ühel patsiendil tekkisid pärast kahe 300 mg tableti korruga sissevõtmist (kaks korda ööpäevas manustamise asemel) krampid. Inimravimite komitee arvates viitasid need andmed buflomediili kasutamisega seotud ohtudele, mis tulenevad ravimi kitsast terapeutilisest vahemikust. Lisaks neile tehti kindlaks veel 32 kardioloogilist kõrvalnähtu, millest kõige sagedasemad olid tahhükardia, hüpertensioon, nahapunetus ja hüpotensioon.

Rasked kardiovaskulaarsed ja neuroloogilised kõrvalnähud eakatel patsientidel ning neerupuudulikkusega patsientidel

Müügiloa hoidja läbi viidud individuaalsete juhtumite ohutusaruannete andmebaasi analüüsimisel tehti kindlaks 5 juhtu, mis teadaoleva annuse juures tekkisid eakatel patsientidel, kes vajasisid annuse kohandamist. Teatatud kõrvalnähud olid oma iseloomult eelkõige rasked neuroloogilised ja kardiovaskulaarsed kõrvalnähud. Lisaks juba eelmainitud 5 juhule tehti veel kindlaks 2 neerupuudulikkuse juhtu, mille korral patsiendi kasutatud annus ei olnud teada. Selle kõrval tehti kõigi buflomediili kasutamiseiga seotud individuaalsete juhtumite ohutusaruannete analüüsil kindlaks veel 28 üleannustamise juhtu eakatel patsientidel (üle 65-aastased). 70%-l neist juhtudest oli patsientide kasutatud buflomediili annus kaasuva neerupuudulikkuse tõttu sobimatu. Inimravimite komitee võttis arvesse ka kahte Prantsusmaal läbi viidud ravimiohutuse uuringut, mis hõlmasid aastaid 1998–2004 ja 2006–2009. Nimetatud uuringutes teavitati vastavalt 188-st ja 26-st kõrvalnähtudega patsiendist, kelle keskmine vanus oli vastavalt 70,2 ning 71,6 eluaastat.

Buflomeediili süstitavate ravimvormide ohutus

Inimravimite komitee viis läbi eraldi hindamise buflomediili parenteraalsete ravimvormide ohutuse osas, mida kasutatakse statsionaarse arstiabi raames alajäsemete raske kroonilise isheemia raviks. Inimravimite komitee märkis, et 24-st teatatud kõrvalnähu juhust (umbes 5% kõigist müügiloa hoidja andmebaasis olnud kõrvalnähtudest) enamik (13/24) olid tahtmatu üleannustamise juhud. Kuigi need teatatud juhud oli iatogeense iseloomuga, leidis inimravimite komitee siiski, et need on täiendavaks tõendusmaterjaliks buflomediili kardiovaskulaarsete ja neuroloogiliste riskide kohta, sest kõrvalnähte täheldati patsientidel, kellele manustati ravimit ööpäevast annust kaks korda ületavas annuses, mis näitab, et riskid tekivad juba üsna väikse üleannustamise korral. Heakskiidetud näidustuse kohaselt kasutatakse buflomediili süstitavat ravimvormi perifeersete arterite oklusiivse haiguse ravi alustamisel ja hiljem minnakse üle suukaudsele ravile. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et buflomediili riskide hindamisel tavatingimustel kasutamisel tuleb eeldada üleminekut suukaudsele ravile, mistõttu ka buflomediili süstitavate ravimvormide ohutust tuleb hinnata buflomediili üldise ohutuse kontekstis.

Üldised järeldused ohutuse kohta

Kokkuvõttes otsustas inimravimite komitee, et buflomediili kasutamine on seotud mitmesuguste raskete kardiolooiliste (eelkõige tahhükardia, hüpotensioon, ventrikulaarsed rütmihäired ja südameseiskus) ja neuroloogiliste (eelkõige krampid, müokloonus ja *status epilepticus*) kõrvalnähtudega, mis tekivad ravimi tavatingimustel kasutamisel, eriti aga eakatel patsientidel, kes ongi ravimi heakskiidetud näidustusest tulenevalt selle valdav kasutajaskond. Neid riske suurendab veelgi asjaolu, et buflomediiilil on kitsas terapeutiline vahemik ja et buflomediili annust tuleb patsiendi neerufunktsioonist lähtuvalt kohandada. Kui annust ei kohandata õigesti, siis võib see viia raske ja eluohtliku toksilisuseni. Nimetatud tõsiasi on eriti murettekitav, sest perifeersete veresoonte haigustega patsientidel esineb haigusest tulenevalt väga sageli neerufunktsiooni halvenemist.

Riski minimeerimise meetmed

Pärast Euroopa perioodilise ohutusaruande hindamist ning 2010. aasta jaanuaris müügiloa hoidja läbi viidud täielikku kasulikkuse ja riski hindamist pakkus müügiloa hoidja välja terve rea meetmeid, et kindlaks tehtud riske minimeerida. Erinevates Euroopa riikides varem heakskiidetud mitmed näidustused kustutati ja näidustus piirati *perifeersete veresoonte haiguse (2. staadium ehk nn vahelduv lonkamine) sümptomaatilise raviga*, viies selle vastavusse Prantsusmaa ravimi omaduste kokkuvõttega. Samuti lisati hoiatus patsiendi neerufunktsiooni hindamise vajaduse kohta. Inimravimite komitee kinnitas, et muudatuste taotlused ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamiseks Euroopas on mõnedes riikides veel käimas, ent märkis, et Amdipharmi poolt 2010. aasta mais välja pakutud riskijuhtimiskava sarnaneb paljuski Prantsusmaal juba kasutusele võetud riskijuhtimiskavaga. Inimravimite komitee viitas samuti ravimiohutuse ja toksikoloogilise ohutuse andmetele, mis ei näita buflomediili ohutusprofiili paranemist vaatamata riskijuhtimisplaani rakendamisele Prantsusmaal 2006. aastal. Vastupidi, sellel ajavahemikul on täheldatud ravimi väärkasutuse kahekordset suurenemist võrreldes varasema perioodiga. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et tulenevalt välja pakutud ja Prantsusmaal juba rakendatud riskijuhtimiskavade sarnasusest on võimalik juba praegu otsustada välja pakutud riski minimeerimise meetmete efektiivsuse üle, vaatamata asjaolule, et need ei ole veel kõigis riikides ellu viidud, ja järeldada, et need meetmed on buflomediili raskete kõrvalnähtude ärahoidmisel ebapiisavad.

Inimravimite komitee võttis arvesse ka Thalès'i vaatlusliku ravimikasutamisuuringu tulemusi, millesse värvati 300 000 patsienti ja mis viidi läbi eesmärgiga hinnata Prantsusmaal võetud riski minimeerimise meetmete mõju buflomediili väljakirjutamisharjumustele. Uuringus võrreldi 6-kuulist võrdlusperioodi enne Prantsusmaa 2006. aasta hindamist kahe 6-kuulise hindamisperioodiga pärast riski minimeerimise meetmete võtmist ja tervishoiutöötajatele suunatud teabe (DHPC) laialisaatmist. Uuring näitas, et 30% neerupuudulikkusega patsientidest kasutati endiselt liiga suurt annust, ehkki see oli DHPC saatmise eelse aja 75%-ga võrreldes märgatavalt vähenenud. Inimravimite komitee leidis, et vaatamata vähenemisele on ohustatud patsientide osakaal endiselt liiga suur. Samuti märkis inimravimite komitee murega, et hoolimata ravimi omaduste kokkuvõtte vastavast soovitusel viidi neerufunktsiooni hindamine enne ravi alustamist läbi üksnes 20%-l patsientidest ja kreatiniini kliirens määrati üksnes 17%-l patsientidest. Seetõttu järeltas inimravimite komitee, et juba võetud meetmete mõju oli väga tagasihoidlik ja kavandatavate meetmete oodatav mõju on ebapiisav buflomediili kasutamisel kindlaks tehtud ohtude piisavaks vähendamiseks.

Pärast 2011. aasta juulis aset leidnud suuliste selgituste ärakuulamist paluti müügiloa hoidjal pakkuda välja täiendavad riski minimeerimise meetmed ja kaaluda, kas ravimi sihtrühmana oleks võimalik määratleda mõni piiratum patsientide populatsioon. Inimravimite komitee võttis arvesse välja pakutud täiendavaid ravimi omaduste kokkuvõtte muudatusi, millega piirati ravimi võimalikku kasutajaskonda perifeersete arterite okluseeriva haiguse näidustuse edasise kitsendamise näol, ja muudetud sõnastust vastunäidustuse osas raske neerupuudulikkusega patsientidel, et parandada arstide juhendumist ravimi omaduste kokkuvõttest ravimi määramisel neerupuudulikkusega patsientidele. Inimravimite komitee arvestas samuti müügiloa hoidja välja pakutud pakendi suuruse vähendamisega, et minimeerida tahtliku üleannustamise võimalikke tagajärgi. Inimravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja ei pakkunud välja 300 mg tablettide müügiloa tagasivõtmist. Samuti leidis inimravimite komitee, et buflomediilile pühendatud internetilehekülg ei paranda olulisel määral ravimit määravate arstide teadlikkust, sest Prantsusmaal juba kasutusele võetud teabeedastusvahendid ei parandanud näidustuse järgmise ega neerufunktsiooni jälgimise osas olulisel määral arstide juhendumist ravimi omaduste kokkuvõttest. Täiendavate ravimiohutusalaste tegevuste osas oli inimravimite komitee arvamusel, et ohutussignaalide kindlakstegemine ei ole enam prioriteet, sest buflomediili kasutamisega seotud riskid on juba kindlaks tehtud ja kinnitust leidnud. Võtnud arvesse müügiloa hoidja välja pakutud riskide minimeerimise meetmeid tervikuna, otsustas inimravimite komitee, et buflomediili kasutamisega seotud suurt riski arvestades – eriti neerufunktsiooni puudulikkusega ja eakate patsientide puhul – ei õnnestunud leida mitte ühtegi meetet, mis langetaks buflomediili kasutamisega seotud riskid vastuvõetava tasemeni.

Üldkokkuvõtte ohutusest ja riski minimeerimise meetmetest

Ohutuse osas otsustas inimravimite komitee, et buflomediili kasutamine on seotud terve rea raskete kardioloogiliste (eelkõige tahhükardia, hüpotensioon, ventrikulaarsed rütmihäired ja südameseiskus) ja neuroloogiliste (eelkõige krampid, müokloonus ja *status epilepticus*) kõrvalnähtudega, mis tekivad ravimi tavatingimustel kasutamisel, eriti aga eakatel patsientidel, kes ongi ravimi heakskiidetud näidustusest tulenevalt selle valdav kasutajaskond. Neid riske suurendab veelgi asjaolu, et buflomediilil on kitsas terapeutiline vahemik ja et buflomediili annust tuleb patsiendi neerufunktsioonist lähtuvalt kohandada. Kui annust ei kohandata õigesti, siis võib see viia raske ja eluohtliku toksilisuseni. Nimetatud tõsiasi on eriti murettekitav, sest perifeersete veresoonte haigustega patsientidel esineb nende haigusest tulenevalt väga sageli neerufunktsiooni halvenemist.

Riski minimeerimise meetmete osas võttis inimravimite komitee arvesse müügiloa hoidja ettepanekuid, kuid leidis, et need ei ole tõenäoliselt piisavad ravimi tavatingimustel kasutamisel raskete kardioloogiliste ja neuroloogiliste kõrvalnähtude ärahoidmiseks, buflomediili kasutamisel tahtmatu üleannustamise riski langetamiseks vastuvõetava tasemeni ning selleks, et tagada neerufunktsiooni jälgimine arstide poolt. Inimravimite komitee märkis, et Prantsusmaa kogemusele tuginedes (Thalès'i ravimikasutamisuuringu tulemused ja Bruhati et al. artikkel) esineb endiselt juhte, kui ei jälgita soovitatavat annust, ei kohandata annust neerupuudulikkusega patsientidel ning ei tagata neerufunktsiooni jälgimist arstide poolt. Selle tagajärjeks on rasked kõrvalnähtud ja see ei ole vastuvõetav ravimi korral, mille ainsaks kasuks on vähene efektiivsus alajäsemete perifeersete arterite haiguse näidustusel. Et artikli 107 kohase menetluse raames välja pakutud riskijuhtimiskava vastas Prantsusmaal 2006. aastal juba ellu viidud riskijuhtimiskavale, oli inimravimite komitee arvamusel, et juba praegu on võimalik otsustada välja pakutud riski minimeerimise meetmete efektiivsuse üle, vaatamata asjaolule, et need ei ole veel kõikides riikides ellu viidud.

Pärast tutvumist müügiloa hoidja välja pakutud riski minimeerimise meetmetega, otsustas inimravimite komitee buflomediili kasutamise seotud suurt riski arvesse võttes – eelkõige raske veresoonte haiguse ja/või diabeedi või metaboolse sündroomiga patsientide, neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ja eakate patsientide puhul –, et ei ole õnnestunud leida mitte ühtegi adekvaatset ega piisavat meetet, mis langetaks buflomediili kasutamise seotud riskid vastuvõetava tasemeni.

Efektiivsuse arutelu

Inimravimite komitee tutvus müügiloa hoidja esitatud efektiivsusandmetega, sealhulgas võrdlemisi hilise ulatusliku platseebokontrolliga LIMB uuringuga. Nimetatud uuringus täheldati trendi sümptomite vähenemiseks (perifeersetes arterites okluseeriva haiguse sümptomaatiline süvenemine ja amputeerimised), samas suurenes aga kardiovaskulaarsete juhtude (müokardiinfarkt, insult ja kardiovaskulaarsed surmad) esinemissagedus.

Inimravimite komitee märkis, et uuringutulemuste analüüs ei näidanud statistiliselt olulist erinevust, mistõttu ei saa uuringu tulemuste alusel järeldada kombineeritud tulemusnäitaja statistiliselt olulist vähenemist võrreldes platseeboga. Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et kliinilised andmed, mis esitati buflomediili efektiivsuse tõenduseks, on piiratud. Seega, ehkki ravimi efektiivsus on võrreldes esialgse müügiloa väljastamise ajaga jäänud üldjoontes samaks, leidis inimravimite komitee, et olemasolevad andmed ei näita buflomediili olulist kliinilist efektiivsust kardiovaskulaarsete juhtude esinemissageduse ja ilma valuta läbitava vahemaa pikkuse osas.

Üldine kasulikkuse ja riski hindamine

Ohutuse osas otsustas inimravimite komitee, et buflomediili kasutamine on seotud mitmesuguste raskete kardioloogiliste (eelkõige tahhükardia, hüpotensioon, ventrikulaarsed rütmihäired ja südameseiskus) ja neuroloogiliste (eelkõige krampid, müokloonus ja *status epilepticus*) kõrvalnähtudega, mis tekivad ravimi tavatingimustel kasutamisel, eriti aga eakatel patsientidel, kes ongi ravimi heakskiidetud näidustusest tulenevalt selle valdav kasutajaskond. Neid riske suurendab veelgi asjaolu, et buflomediilil on kitsas terapeutiline vahemik ja et buflomediili annust tuleb patsiendi neerufunktsioonist lähtuvalt kohandada. Kui annust ei kohandata õigesti, siis võib see viia raske ja eluohtliku toksilisuseni. Nimetatud tõsiasi on eriti murettekitav, sest perifeersetes veresoontes haigustega patsientidel esineb nende haigusest tulenevalt väga sageli neerufunktsiooni halvenemist. Samuti peeti oluliseks neerufunktsiooni kiiret halvenemist nimetatud patsientidel, mistõttu on vajalik regulaarne ja sage jälgimine.

Inimravimite komitee hindas Prantsusmaal ellu viidud riski minimeerimise meetmete mõju, mis seisnesid eelkõige ravimi omaduste kokkuvõtte muutmises ja tervishoiutöötajatele suunatud teabes, ning märkis, et need meetmed plaanitakse nüüd laiendada kõigile teistele liikmesriikidele. Siiski leidis inimravimite komitee, et müügiloa hoidja välja pakutud riski minimeerimise meetmed ei langeta buflomediili kasutamise seotud raskeid kardioloogilisi ja neuroloogilisi kõrvalnähte kliiniliselt vastuvõetava tasemeni.

Veel pidas inimravimite komitee vajalikus viidata piiratud andmetele buflomediili kliinilise efektiivsuse kohta, mida on näidanud hilised kliinilised uuringud.

Võttes arvesse buflomediili sisaldavate ravimite kasutamise seotud raskeid kardioloogilisi ja neuroloogilisi kõrvalnähte, mis tekivad juba tavatingimustel kasutamisel, andmeid ravimi piiratud efektiivsuse kohta, mis on ebapiisav buflomediili kasutamise seotud riskide kompenseerimiseks, ning varem kindlaks tehtud probleeme riski minimeerimise meetmete efektiivsuse osas, otsustas inimravimite komitee, et buflomediili sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavatingimustel kasutamisel positiivne.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- komitee leidis, et buflomediili tavatingimustel kasutamisel on täheldatud arvukalt raskeid kardioloogilisi ja neuroloogilisi kõrvalnähte, eelkõige eakatel patsientidel;

- komitee märkis, et seoses sellega on buflomediili kitsas terapeutiline vahemik oluline probleem, sest buflomediiliga ravitavatel perifeersetel veresoonte haigusega patsientidel esineb nende haigusest tulenevalt suure tõenäosusega neerufunktsiooni halvenemine;
- komitee oli mures neerufunktsiooni kiire halvenemise pärast perifeersetel arteritel haigusega patsientidel, mis nõuab regulaarset ja sagedast jälgimist;
- komitee otsustas, et mõnedes liikmesriikides juba ellu viidud riski minimeerimise meetmete mõju ja kirjanduses avaldatud andmete hindamise alusel ei langeta müügiloa hoidja välja pakutud riski minimeerimise meetmed raskete kõrvalnähtude riski piisaval määral kliiniliselt vastuvõetava tasemeni;
- komitee leidis, et buflomediili sisaldavate ravimite kasutamisel kroonilise perifeersetel veresoonte haiguse sümptomaatilises ravis on tõendatud üksnes piiratud efektiivsus;
- komitee järeldas olemasolevate andmete põhjal, et kroonilise perifeersetel veresoonte haiguse raviks kasutatavate buflomediili sisaldavate ravimitega seotud raskete kardioloogiliste ja neuroloogiliste kõrvalnähtude risk ravimi tavatingimustel kasutamisel on suurem kui sellest saadav vähene kasu;
- komitee otsustas seetõttu, et buflomediili sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavatingimustel kasutamisel positiivne.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee Euroopa Komisjonil I lisas loetletud buflomediili sisaldavate ravimite müügiloa lõpetada EL-i liikmesriikides peatada. Käesolev otsus tühistab 4. juulil 2011 vastu võetud otsuse ajutiste meetmete osas.

Müügilubade peatamise otsuse tühistamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama veenvad andmed patsientide populatsiooni kohta, kellel buflomediilist saadav kasu kaaluks selgelt üles kindlaks tehtud riskid (vt III lisa).