

Приложение II

**Научни заключения и основания за спиране на разрешенията за
употреба, представени от ЕМА**

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за съдържащите мепробамат лекарствени продукти за перорално приложение (вж. приложение I)

Мепробамат е карбаматно производно, което се явява депресант на централната нервна система с анксиолитично, седативно и миорелаксиращо действие. Счита се, че има относително тесен терапевтичен индекс с рязко покачваща се крива доза-отговор, което води до повишен риск от неволно предозирание със сериозни и потенциално фатални нежелани реакции, включително кома, сериозна хипотония, хипотермия, спиране на дишането и кардиогенен шок. Мепробамат може да причини физическа и психическа зависимост и потенциално животозастрашаващ абстинентен синдром с делириум при внезапно спиране на приема, особено след продължителна употреба. Същевременно поради естеството на продукта фармакологичните му ефекти са сходни с тези на алкохола и барбитуратите, включително в рамките на нормалната дозировка и продължителност на лечението. Пероралните лекарствени форми на мепробамат са разрешени за употреба в ЕС като продукти, отпускани единствено по лекарско предписание. Той се предлага под формата на единичен продукт или фиксирани комбинации с други вещества. В Европа са одобрени редица показания, включително като помощно средство при алкохолна абстиненция, лечение на тревожни състояния, мускулно напрежение, спазми или спастично състояние на волеви мускули, симптоматично лечение на нарушения на храносмилателната функция, лечение на мигренозни пристъпи и спорадично безсъние. Мепробамат може да предизвика генерализирани тонично-клонични пристъпи при предразположените, което може да бъде недостатък при алкохолна абстиненция – състояние, характеризиращо се с повишена податливост на гърчове.

След няколко национални прегледа на безопасността и ефикасността, както и анализи на лекарствената безопасност на мепробамат от страна на Франция френският национален компетентен орган (Afssaps) въвежда мерки за минимизиране на риска с цел понижаване на установените рискове от мепробамат и предприема национални анализи на лекарствената безопасност за оценка на въздействието от тях. При двата последни анализа на лекарствената безопасност посредством данни от спонтанни съобщения, проведени от CRPV (Регионален център по лекарствена безопасност (*Centre régional de pharmacovigilance*)) в Лил и завършени през 2011 г., не се установява значително въздействие от въведените мерки за минимизиране на риска и се отбелязва липсата на клинични данни относно ползата от тези продукти. Освен това Afssaps се опасява най-вече от нежелани събития при пациентите в старческа възраст. Затова приема, че съотношението полза/риск на съдържащите мепробамат продукти е неблагоприятно и на 25 юли 2011 г. уведомява Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) относно намерението си за спиране на издадените във Франция разрешения за употреба на перорални лекарства, съдържащи мепробамат, което влиза в сила от месец януари 2012 г. Вследствие на това на европейско ниво автоматично е задействана процедура по член 107 от Директива 2011/83/ЕО за лекарствените продукти за перорално приложение, съдържащи мепробамат.

Обсъждане на безопасността

CHMP разглежда наличните данни, подадени от ПРУ, но счита, че бидейки ограничени, те не са достатъчни да се достигне до заключение относно безопасността на мепробамат и предвидимостта на свързаните с него рискове. Затова с цел да оцени профила на безопасност на мепробамат, главно неврологичните и психиатрични нежелани събития, включително лекарствената зависимост и сериозните абстинентни симптоми при нормални условия на употреба, особено при хората в старческа възраст, CHMP разглежда резултатите от два анализа на данните относно лекарствената безопасност на мепробамат, проведени от CRPV в Лил. Те се явяват основанието за решението на Afssaps да спре разрешенията за употреба на въпросните продукти. При първия анализ се разглеждат продукти, съдържащи само мепробамат, с показание като помощно средство при абстиненция у зависими от алкохол с продължителност на лечението от 1 до 3 седмици и максимум 12 седмици. Чрез него се оценява въздействието на въведените през 2009 г. мерки за минимизиране на риска (ограничение на показанията, намаляване на съдържанието на опаковката и разпространяване на ПСМС). Проучваният период обхваща времето от юли 2009 г. до март 2011 г. Получените данни са сравнени с тези от периода май 2006 г.-юли 2009 г. При втория се разглежда комбиниран продукт, съдържащ едновременно мепробамат и ацепромазин, показан за лечение на спорадично безсъние с продължителност от 2 до 5 дни. Чрез него се оценява въздействието на въведените мерки за минимизиране на риска (ограничаване на

показанието и дозировката, както и намаляване на съдържанието на опаковката) върху профила на риска. Проучваният период обхваща времето от 1 октомври 2005 г. до 30 септември 2010 г.

По отношение на продуктите, съдържащи само мепробамат, при първия анализ, проведен от CRPV в Лил, се установяват 119 медицински потвърдени случая след въвеждането на мерките за минимизиране на риска. Това е сходно с данните за периода преди това, въпреки допускането за намалена експозиция на пациентите въз основа на данните относно продажбите. През проучвания период главните нежелани събития, които се съобщават, като цяло се проявяват в системно-органните класове (SOC) нарушения на нервната система (29%) и наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции (12%). Други чести SOC са психичните нарушения, нарушенията на кожата и подкожната тъкан и нарушения на кръвта и лимфната система (всеки с по 6-9%). Най-често срещаните сериозни нежелани събития са кома (11 случая), нарушения на съзнанието (16 случая), състояния на обърканост (15 случая) и отравяния (33 случая, включително преднамерени, инцидентни и неустановени). Съобщени са 6 случая на инхалационна пневмопатия и 3 на пристрастяване/абстиненция. CHMP отбелязва, че въпреки понижението от 10% в дела на пациентите в старческа възраст през текущия проучван период, те остават главната засегната възрастова група (40% от пациентите са на възраст над 65 години и 32% – над 75 години). При 9% от пациентите има случаи на инцидентно предозирание (доза, повисоки от препоръчаните в продължение на няколко дни). CHMP счита, че въз основа на информацията за използването, подадена от база от данни с исокове и показваща продължителна употреба на мепробамат, се установява риск от лекарствена зависимост. Това се потвърждава от анализа, при който през проучвания период се установяват 9 случая на пристрастяване/абстиненция (3 сериозни и 6 – не). През този период се съобщават и 7 смъртни случая, свързани с мепробамат (включително 2 вследствие на предозирание). Това е сравнимо с 15-те смъртни случая (включително 7 вследствие на предозирание), регистрирани през периода май 2006 г.-юли 2009 г. В крайна сметка CHMP отбелязва нефатален случай на кома след тежка бъбречна недостатъчност при пациент с цироза. Комитетът заема становището, че пациентите, които се лекуват за алкохолна абстиненция, са изложени на риск от сериозни нежелани реакции предвид това, че при повечето пациенти с хронични проблеми с алкохола е вероятно чернодробната функция да бъде нарушена.

По отношение на продуктите, съдържащи комбинация от мепробамат и ацепромазин, вторият анализ, проведен от CPRV в Лил, установява 365 медицински потвърдени случая през проучвания период, от които 277 (76%) са регистрирани като сериозни (съответстващи на 894 нежелани събития), а 88 – като несериозни (съответстващи на 153 нежелани събития). За сравнение – през периода 2001-2006 г. са регистрирани 308 сериозни и несериозни съобщения. Заключение от анализа е, че след въвеждането на мерките за минимизиране на риска честотата на съобщаване на събития за комбинацията от мепробамат и ацепромазин не се понижава. През проучвания период главните нежелани събития като цяло се проявяват в SOC нарушения на нервната система (34%), наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции (8%), и общи нарушения (8%). Най-често срещаното сериозно нежелано събитие е кома (75 случая). Има и съобщения за нарушения на съзнанието (36 случая), падания (30 случая), хипотония (26 случая) и обърканост и дезориентация (20 случая). През проучвания период са регистрирани 30 смъртни случая, от които 27 са свързани с употребата на психотропни лекарства и 20 са регистрирани като предозирания. Седем случая на кома завършват със смърт. При всички случаи се счита, че е възможна връзка с употребата на комбинацията от мепробамат и ацепромазин. CHMP се опасява от установения риск от лекарствена зависимост, включително при нормални условия на употреба, както се вижда от 17-те съобщени случая на лекарствена зависимост и абстинентни симптоми (13 сериозни и 4 несериозни). Рисковете от сериозни абстинентни симптоми също са потвърдени от ПРУ при устното изслушване. Общият брой съобщения включва пациенти на възраст над 65 години в 22% от случаите и над 75 години – в 13%. Макар да отбелязва слабото понижение в броя на пациентите в старческа възраст, CHMP изразява опасения относно високата им дял при използването на продукта. Той заема становището, че установените рискове продължават, въпреки въведените мерки за минимизиране на риска, особено при пациентите на възраст над 65 години, които са изложени на висок риск от падане и объркване.

В обобщение CHMP отбелязва 52-та смъртни случая, които са установени (включително 30 случая на предозирание) при двата проведени от Франция анализа на лекарствената безопасност и при които се счита, че е възможна връзка с мепробамат. Комитетът потвърждава и потенциалния смущаващ ефект от съпътстващото лечение, тъй като в почти всички случаи при пациентите е налице такова, най-вече с психотропни лекарства. CHMP обаче заема становището, че това може да е засилило рисковете от нежелани събития при мепробамат поради взаимодействията и затова възможният му принос не може да бъде изключен. Това е повод за особена загриженост при популацията в старческа възраст.

CHMP разглежда и спонтанните съобщения на случаи, подадени към базата от данни Eudravigilance, и установява 18 случая на инцидентно предозирание, 17 от които фатални. Като отбелязва, че мепробамат има относително тесен терапевтичен индекс с рязко покачваща се крива доза-отговор, CHMP заключава, че инцидентното предозирание представлява сериозен риск при мепробамат. Въз основа на същия набор от данни в Eudravigilance Комитетът отбелязва и 11 случая на абстинентни симптоми, един от които е фатален. Затова CHMP заключава, че мепробамат има потенциала след продължителна употреба да предизвика лекарствена зависимост, водеща до риск от абстинентни симптоми, които са сериозни и могат да бъдат фатални. В заключение Комитетът отбелязва и клинично епидемиологично проучването от Kovacs и сътр., 2002 г., при което се съобщават 25 случая на инцидентно предозирание на мепробамат.

Мерки за минимизиране на риска

CHMP отбелязва, че повечето ПРУ отговарят, че считат съотношението полза/риск на продуктите си за положително и че рутинните дейности по лекарствена безопасност са достатъчни за разсейване на установените опасения относно безопасността. Затова те считат допълнителните мерки за минимизиране на риска за ненужни. Все пак някои ПРУ предлагат малки изменения и допълнения към информацията за продуктите, особено по отношение на продължителността на лечение. Един ПРУ посочва, че освен вече въведеното във Франция ограничение на продължителността на лечение, единственият начин за намаляване на броя на случаите на преднамерено предозирание би бил употребата на продукта да бъде ограничена само до болнични условия. Друг счита съотношението полза/риск на мепробамат за отрицателно при показанието за алкохолна абстиненция и предлага то да бъде премахнато, където е разрешено. CHMP разглежда предложенията от страна на ПРУ, но ги счита за недостатъчни за понижаване на установения риск от мепробамат. По-конкретно ограничението до болнична употреба не се счита за практично предвид естеството на показанията и продължителността на лечение.

CHMP отбелязва също анализите на лекарствената безопасност относно въздействието на мерките за минимизиране на риска от мепробамат и комбинацията от мепробамат и ацепромазин, въведени във Франция, което не води нито до значително, нито до достатъчно понижение на честотата на нежелани реакции, свързани с мепробамат, включително при случаи на нормални условия на употреба. По-конкретно употребата при хората в старческа възраст остава значителна. Тези мерки също така не успяват да се справят с риска от лекарствена зависимост и сериозни абстинентни симптоми. В заключение CHMP заема становището, че не могат да бъдат посочени мерки за минимизиране на риска, които в достатъчна степен биха понижали установените рискове, свързани с употребата на мепробамат, до клинично приемливо ниво при нормални условия на употреба.

Обсъждане на ефикасността

CHMP отбелязва, че наличните данни относно ефикасността на мепробамат са ограничени при някои показания и липсват при други. Съществуващите данни са стари и не отговарят на съвременните методически изисквания. В заключение, макар ефикасността да остава в голяма степен непроменена от издаването на първоначалното разрешение за употреба насам, CHMP заема становището, че наличните данни показват само много ограничена клинична ефикасност на мепробамат при одобрените му показания. Комитетът отбелязва и че наличните указания за медицинската практика при тревожно разстройство, алкохолна абстиненция и мигрена не препоръчват мепробамат.

Обща оценка полза-риск

В обобщение CHMP оценява съвкупността от наличните данни, включително отговорите, предоставени от ПРУ в писмен вид и по време на устни изслушвания, както и проведените на национално ниво във Франция оценки на лекарствената безопасност.

По отношение на безопасността CHMP счита, че при употребата на мепробамат, включително при нормални условия, се съобщават редица сериозни неврологични (кома, загуба на съзнание) и психични (лекарствена зависимост и абстинентни симптоми) нежелани събития. Пациентите в старческа възраст представляват значителен дял и употребата при тази популация дава повод за опасения, особено като се има предвид повишеният риск от нежелани събития поради взаимодействия със съпътстващото лечение. CHMP отбелязва, че мепробамат има относително тесен терапевтичен индекс с рязко покачваща се крива доза-отговор, както се вижда от

наличните данни, посочващи редица инцидентни предозирания, които често са сериозни, включително фатални. Затова Комитетът заключава, че инцидентното предозирание представлява сериозен риск при мепробамат. СНМР счита и че мепробамат има потенциала след продължителна употреба да предизвика лекарствена зависимост, водеща до риск от абстинентни симптоми, които са сериозни и могат да бъдат фатални. В крайна сметка Комитетът заема становището, че пациентите, лекувани за алкохолна абстиненция, са изложени на риск от сериозни нежелани реакции поради нарушена чернодробна функция.

По отношение на мерките за минимизиране на риска СНМР разглежда анализите на лекарствената безопасност относно въздействието на въведените във Франция мерки за мепробамат и комбинацията от мепробамат и ацепромазин, както и ограничените допълнителни мерки, предложени от ПРУ. Комитетът заключава, че не могат да бъдат посочени мерки за минимизиране на риска, които в достатъчна степен биха понижали установените рискове, свързани с употребата на мепробамат, до клинично приемливо ниво, особено по отношение на пациентите в старческа възраст и лекарствената зависимост.

Освен това, макар ефикасността да остава в голяма степен непроменена от издаването на първоначалното разрешение за употреба насам, СНМР заема становището, че наличните данни показват само много ограничена клинична ефикасност на мепробамат при одобрените му показания.

В заключение, като взема предвид сериозните неврологични и психични нежелани събития, свързани с употребата на мепробамат, включително при нормални условия, рисковете от инцидентно предозирание и лекарствена зависимост, свързана с абстинентни симптоми, силно ограничените клинични данни за мепробамат и липсата на ефективност от въведените и предложените мерки за минимизиране на риска, СНМР заема становището, че съотношението полза/риск на съдържащите мепробамат лекарствени продукти за перорално приложение не е положително при нормални условия на употреба. След внимателно обмисляне на сериозния риск от абстинентни симптоми СНМР препоръчва изтегляне на мепробамат от пазара в рамките на период от 15 месеца, за да се гарантира безопасно прекратяване на лечението или прехвърляне на пациентите, които вече се лекуват с мепробамат. През този период не трябва нови пациенти да започват лечение с мепробамат.

Основания за спиране на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът счита, че при употребата на мепробамат, включително при нормални условия, се съобщават редица сериозни неврологични и психични нежелани събития;
- Комитетът изразява опасения относно значителния дял на пациентите в старческа възраст и употребата при тази популация, особено като се има предвид повишеният риск от нежелани събития поради взаимодействия със съпътстващото лечение;
- Комитетът отбелязва, че мепробамат има относително тесен терапевтичен индекс, и затова счита, че инцидентното предозирание, което често е сериозно и може да бъде фатално, представлява сериозен риск при мепробамат;
- СНМР счита, че мепробамат има потенциала да предизвика лекарствена зависимост при нормални условия на употреба и че вследствие на това е свързан и с риск от сериозни абстинентни симптоми;
- СНМР заема становището, че пациентите, лекувани за алкохолна абстиненция, са изложени на риск от сериозни нежелани реакции поради нарушена чернодробна функция;
- въз основа на оценката на въздействието на мерките за минимизиране на риска, изпълнени във Франция, и на ограничените допълнителни мерки, предложени от ПРУ, СНМР счита, че не могат да бъдат посочени такива, които в достатъчна степен биха понижали установените рискове, свързани с употребата на мепробамат, до клинично приемливо ниво;
- СНМР счита, че наличните данни показват само много ограничена клинична ефикасност на мепробамат при одобрените му показания;

- следователно CHMP заключава, че съотношението полза/риск на съдържащите мепробамат лекарствени продукти за перорална употреба не е положително при нормални условия на употреба.

Затова CHMP препоръчва на Европейската комисия спиране на разрешенията за употреба на съдържащите мепробамат лекарствени продукти, посочени в приложение I от Становището на всички заинтересовани държави-членки на ЕС, което да влезе в сила до 15 месеца от приемането на нейното решение, за да се гарантира безопасно прекратяване на лечението или прехвърляне на пациентите, които вече се лекуват с мепробамат. През този период нови пациенти не трябва да започват лечение с мепробамат.

За да бъде отменено спирането, притежателите на разрешения за употреба трябва да предоставят убедителни данни за популация пациенти, при която ползите на мепробамат несъмнено превишават установените рискове (вж. приложение III от Становището).