

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci
předkládané agenturou EMA**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení perorálních léčivých přípravků obsahujících meprobamát (viz příloha I)

Meprobamát je derivát karbamátu, který působí tlumivě na centrální nervový systém, čímž zmírňuje úzkost, působí sedativně a jako myorelaxans. Meprobamát se považuje za látku s relativně úzkým terapeutickým indexem, se strmou křivkou vyjadřující reakci na dávku, což vede ke zvýšenému riziku neúmyslných předávkování se závažnými a potenciálně smrtelnými nežádoucími příhodami, včetně kómatu, výrazné hypotenze, hypotermie, zástavy dýchání a kardiogenního šoku. Meprobamát může způsobit fyzickou a psychickou závislost a při náhlém přerušeni užívání potenciálně život ohrožující abstinční syndrom s deliriem, zejména po dlouhodobém užívání, s farmakologickými účinky podobnými účinkům alkoholu a barbiturátů, a to i při běžném dávkování a běžné době trvání léčby, v důsledku povahy tohoto přípravku. Perorální lékové formy meprobamátu byly v EU schváleny jako přípravky vázané na lékařský předpis. Meprobamát je dostupný jako samostatný přípravek nebo jako fixní kombinace s dalšími látkami. V Evropě je schválena řada indikací, včetně pomoci při odvykání alkoholu, léčby úzkostných stavů, léčby svalového napětí, křečí či spastických stavů přičně pruhovaných svalů, symptomatické léčby funkčních poruch trávení, léčby záchvatů migrény a léčby občasně nespavosti. Meprobamát může u predisponovaných osob vyvolat generalizované tonicko-klonické záchvaty, což může být nevýhodou během odvykání alkoholu - stavu, který je charakterizován zvýšenou náchylností ke křečím.

Poté, co bylo ve Francii na vnitrostátní úrovni provedeno několik přezkumů bezpečnosti a účinnosti a farmakovigilančních analýz meprobamátu, zavedl příslušný orgán Francie (Afssaps) opatření k minimalizaci rizik, aby se snížila zjištěná rizika meprobamátu, a zahájil vnitrostátní farmakovigilanční analýzy na vyhodnocení účinku těchto opatření. Dvě nedávné farmakovigilanční analýzy údajů ze spontánních hlášení, které provedlo a v roce 2011 dokončilo regionální centrum farmakovigilance v Lille (CRPV - *Centre régional de pharmacovigilance*), nezjistily žádný významný účinek zavedených opatření k minimalizaci rizik a zaznamenaly nedostatek klinických údajů svědčících o přínosu těchto přípravků. Kromě toho vyjádřila agentura Afssaps obavy v souvislosti s nežádoucími příhodami u starších pacientů. Agentura Afssaps proto považovala poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících meprobamát za nepřiznivý a dne 25. července 2011 informovala Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (EMA) a Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) o svém záměru pozastavit ve Francii rozhodnutí o registraci pro perorální léčivé přípravky obsahující meprobamát, a to s účinností od ledna 2012. V důsledku toho byl u perorálních léčivých přípravků obsahujících meprobamát automaticky zahájen na evropské úrovni postup podle článku 107 směrnice 2011/83/ES.

Diskuse o bezpečnosti

Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci, avšak měl za to, že tyto omezené údaje nestačí k vyvození závěru o bezpečnosti meprobamátu a předvídatelnosti jakýchkoli souvisejících rizik. Aby tedy mohl posoudit bezpečnostní profil meprobamátu, zejména neurologické a psychiatrické nežádoucí účinky, včetně farmakologické závislosti a závažných abstinčních příznaků při běžných podmínkách použití, obzvláště u starších osob, přezkoumal výbor CHMP údaje ze dvou farmakovigilančních analýz údajů o bezpečnosti meprobamátu, které provedlo centrum CRPV v Lille a které byly základem pro rozhodnutí agentury Afssaps pozastavit rozhodnutí o registraci dotčených přípravků. První analýza se zabývala přípravky obsahujícími pouze meprobamát, indikovanými osobám závislým na alkoholu jako pomoc při odvykání, s délkou léčby 1 až 3 týdny, maximálně 12 týdnů. Tato analýza hodnotila účinek zavedení opatření k minimalizaci rizik v roce 2009 (omezení indikací, zmenšení velikosti balení a rozeslání přímého sdělení pracovníkům ve zdravotnictví (DHPC)) na jejich profil rizika. Studované období zahrnovalo dobu od července 2009 do března 2011 a výsledné údaje byly porovnány s údaji z období od května 2006 do července 2009. Druhá analýza se zabývala přípravkem obsahujícím meprobamát v kombinaci s aceprometazinem indikovaným k léčbě občasně nespavosti, s délkou léčby 2 až 5 dnů. Tato analýza hodnotila účinek zavedení opatření k minimalizaci rizik (omezení indikace a dávkování a rovněž zmenšení velikosti balení) na profil rizika. Studované období bylo definováno jako období od 1. října 2005 do 30. září 2010.

Co se týká přípravků obsahujících pouze meprobamát, první analýza provedená centrem CRPV v Lille identifikovala 119 lékařsky potvrzených případů po zavedení opatření k minimalizaci rizik, což se podobá údajům z období před jejich zavedením, přestože se na základě údajů o prodeji předpokládalo snížení expozice pacientů. Hlavní nežádoucí příhody hlášené během studovaného období se obvykle

vyskytovaly v třídách orgánových systémů poruchy nervového systému (29 %) a léze/intoxikace a komplikace související s procedurou (12 %). Dalšími častými třídami orgánových systémů byly psychiatrické poruchy, poruchy kůže a podkožní tkáně a poruchy krve a lymfatického systému (ve všech případech 6-9 %). Nejčastěji se vyskytujícími závažnými nežádoucími účinky byla kómata (11 případů), poruchy vědomí (16 případů), případy zmatenosti (15 případů) a intoxikace (33 případů, včetně úmyslných, náhodných či nespecifikovaných). Bylo hlášeno 6 případů inhalační pneumopatie a 3 případy závislosti/abstinenčních příznaků. Výbor CHMP zaznamenal, že ačkoli během stávajícího studovaného období došlo k 10% poklesu podílu starších pacientů, zůstali starší pacienti hlavní postiženou věkovou skupinou (40 % pacientů starších 65 let a 32 % pacientů starších 75 let). U 9 % pacientů došlo k náhodnému předávkování (vyšší než doporučené dávky v průběhu několika dnů). Výbor CHMP usoudil, že tyto údaje identifikovaly riziko farmakologické závislosti na základě údajů o použití získaných z databáze zdravotních tvrzení ukazujících dlouhodobé užívání meprobamátu. Tuto skutečnost potvrdila analýza, která identifikovala 9 případů závislosti/abstinenčních příznaků v průběhu studovaného období (3 závažné případy a 6 nezávažných případů). Během studovaného období bylo hlášeno 7 smrtelných případů souvisejících s meprobamátem (včetně 2 případů v důsledku předávkování). Tento výsledek je srovnatelný s 15 smrtelnými případy (včetně 7 případů v důsledku předávkování) zaznamenanými v období od května 2006 do července 2009. Nakonec výbor CHMP zaznamenal jeden případ kómatu bez následku smrti, ke kterému došlo po závažném jaterním selhání u pacienta s cirhózou. Výbor CHMP byl toho názoru, že pacienti, kteří jsou léčeni pro abstinenční příznaky při odvykání alkoholu, jsou vystaveni riziku závažných nežádoucích účinků, vezme-li se v úvahu fakt, že u většiny pacientů s chronickými problémy s alkoholem bude pravděpodobně postižena funkce jater.

Co se týká přípravků obsahujících kombinaci meprobamát/aceprometazin, druhá analýza provedená centrem CRPV v Lille identifikovala během studovaného období 365 lékařsky potvrzených případů, z nichž 277 (76 %) bylo zaznamenáno jako závažných (což odpovídá 894 nežádoucím příhodám), zatímco 88 bylo zaznamenáno jako nezávažných (což odpovídá 153 nežádoucím příhodám). V porovnání s tím bylo během období v letech 2001 až 2006 zaznamenáno 308 závažných a nezávažných případů. Analýza vedla k závěru, že se četnost hlášení u meprobamátu/aceprometazinu po zavedení opatření k minimalizaci rizik nesnížila. Hlavní nežádoucí příhody se během studovaného období obvykle vyskytovaly v třídách orgánových systémů poruchy nervového systému (34 %) a léze/intoxikace a komplikace související s procedurou (8 %) a celkové poruchy (8 %). Nejčastěji se vyskytujícími závažnými nežádoucími příhodami byla kómata (75 případů). Rovněž se vyskytla hlášení poruch vědomí (36 případů), pádů (30 případů), hypotenze (26 případů) a zmatenosti a dezorientace (20 případů). Během studovaného období bylo zaznamenáno 30 smrtelných případů, z nichž 27 bylo spojeno s použitím psychotropních léků a 20 bylo zaznamenáno jako předávkování. 7 kómat vedlo k úmrtí. Ve všech případech byla souvislost s použitím meprobamátu/aceprometazinu považována za možnou. Výbor CHMP vyjádřil obavy ze zjištěného rizika farmakologické závislosti, zahrnující i případy za běžných podmínek použití, jak naznačilo 17 hlášených případů farmakologické závislosti a abstinenčních příznaků (13 závažných a 4 nezávažné). Držitel rozhodnutí o registraci při ústním vysvětlení rovněž uznal rizika závažných abstinenčních příznaků. 22 % případů z celkových hlášení zahrnovalo pacienty starší 65 let a 13 % případů pacienty starší 75 let. Přestože výbor CHMP zaznamenal menší snížení počtu starších pacientů, vyjádřil obavy nad vysokým podílem starších pacientů užívajících tento přípravek. Výbor CHMP byl toho názoru, že identifikovaná rizika přetrvávají i přes zavedená opatření k minimalizaci rizik, zejména u pacientů starších 65 let, kteří jsou vystaveni vysokému riziku pádů a zmatenosti.

Celkem výbor CHMP zaznamenal 52 smrtelných případů (včetně 30 případů předávkování) identifikovaných ve dvou farmakovigilančních analýzách provedených ve Francii, u nichž byla spojitost s meprobamátem považována za možnou. Výbor CHMP rovněž uznal možný zkreslující účinek souběžně podávané medikace, zejména psychotropních léků, neboť téměř ve všech případech pacienti užívali souběžně další léky. Byl však toho názoru, že tato skutečnost mohla díky interakcím zvýšit riziko nežádoucích příhod s meprobamátem, a přispění meprobamátu proto nelze vyloučit. Tato skutečnost vzbuzuje obavy zejména s ohledem na starší populaci.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal spontánní hlášení případů do databáze EudraVigilance a identifikoval 18 případů náhodného předávkování, z nichž 17 bylo smrtelných. Poté, co vzal v úvahu relativně úzký terapeutický index meprobamátu se strmou křivkou vyjadřující reakci na dávku, došel výbor CHMP k závěru, že náhodná předávkování jsou závažným rizikem při užívání meprobamátu. Na základě stejného souboru údajů z databáze EudraVigilance zaznamenal výbor CHMP také 11 případů abstinenčních příznaků, z nichž jeden byl smrtelný. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že meprobamát má potenciál vyvolat při dlouhodobém užívání farmakologickou závislost vedoucí k riziku abstinenčních příznaků, které jsou závažné a mohou být smrtelné. Nakonec vzal výbor CHMP v potaz také klinickou

epidemiologickou studii, kterou provedl Kovacs a kol. v roce 2002 a která podala zprávu o 25 případech náhodného předávkování meprobamátem.

Opatření k minimalizaci rizik

Výbor CHMP zaznamenal, že většina držitelů rozhodnutí o registraci ve své odpovědi považovala poměr přínosů a rizik svých přípravků za příznivý a běžné farmakovigilanční činnosti za dostačující k vyřešení zjištěných obav týkajících se bezpečnosti. Považovali proto doplňující opatření k minimalizaci rizik za zbytečná. Přesto však někteří držitelé rozhodnutí o registraci navrhli menší úpravy v informacích o přípravku, především s ohledem na délku léčby. Jeden držitel rozhodnutí o registraci navrhnul, že kromě omezení délky léčby, které již bylo zavedeno ve Francii, by jediným způsobem, jak snížit počet případů úmyslného předávkování, bylo omezit použití přípravku pouze na použití v nemocnicích. Jeden držitel rozhodnutí o registraci považoval poměr přínosů a rizik meprobamátu při indikaci odvykání alkoholu za nepříznivý a navrhnul tuto indikaci odstranit tam, kde již byla schválena. Výbor CHMP přezkoumal návrhy držitelů rozhodnutí o registraci, považoval je však za nedostačující ke snížení zjištěného rizika meprobamátu. Zejména omezení na použití pouze v nemocnicích považoval za nepraktické – vzhledem k povaze indikací a délce léčby.

Výbor CHMP vzal rovněž na vědomí farmakovigilanční analýzy účinku opatření k minimalizaci rizik meprobamátu a meprobamátu/aceprometazinu zavedených ve Francii, která nevedla k významnému ani k dostatečnému snížení výskytu nežádoucích účinků spojených s meprobamátem, včetně případů při běžných podmínkách užívání. Zejména užívání přípravku staršími osobami bylo i nadále značné. Opatření byla rovněž nedostatečná na to, aby se vypořádala s rizikem farmakologické závislosti a závažných abstinčních příznaků. Výbor CHMP byl nakonec toho názoru, že nelze určit žádná opatření k minimalizaci rizik, která by dostatečně snížila zjištěná rizika spojená s použitím meprobamátu na klinicky přijatelnou úroveň za běžných podmínek použití.

Diskuse o účinnosti

Výbor CHMP vzal na vědomí, že dostupné údaje o účinnosti meprobamátu jsou u některých indikací omezené a u jiných nejsou k dispozici vůbec. Stávající údaje jsou zastaralé a nesplňují současné metodologické požadavky. Výbor CHMP byl nakonec toho názoru, že zatímco účinnost se od doby udělení prvotního rozhodnutí o registraci z velké části nezměnila, dostupné údaje ukazují pouze velice omezenou klinickou účinnost meprobamátu v jeho schválených indikacích. Výbor CHMP rovněž zaznamenal, že dostupné pokyny pro lékařskou praxi u úzkostné poruchy, odvykání alkoholu a migrény meprobamát nedoporučují.

Celkové zhodnocení poměru přínosů a rizik

Výbor CHMP vyhodnotil všechny dostupné údaje, včetně odpovědí, které poskytli držitelé rozhodnutí o registraci písemnou formou a během ústního vysvětlení, a rovněž farmakovigilanční hodnocení provedená na vnitrostátní úrovni ve Francii.

S ohledem na bezpečnost výbor CHMP usoudil, že v souvislosti s užíváním meprobamátu, a to i za běžných podmínek použití, byla hlášena řada závažných neurologických (kóma, ztráta vědomí) a psychiatrických (farmakologická závislost a abstinční příznaky) nežádoucích příhod, které mohou být závažné a potenciálně smrtelné. Starší pacienti představují značnou část pacientů a užívání přípravku u této populace vzbuzuje obavy, zejména vezme-li se v úvahu zvýšené riziko nežádoucích příhod v důsledku interakcí se souběžnou medikací. Výbor CHMP poznamenal, že meprobamát má poměrně úzký terapeutický index se strmou křivkou vyjadřující reakci na dávku, což podporují dostupné údaje, které odhalily řadu náhodných předávkování, která byla často závažná a zahrnovala i úmrtí. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že náhodná předávkování představují závažné riziko při užívání meprobamátu. Výbor CHMP také usoudil, že meprobamát má potenciál vyvolat při dlouhodobém užívání farmakologickou závislost vedoucí k riziku abstinčních příznaků, které jsou závažné a mohou být smrtelné. A nakonec byl výbor CHMP toho názoru, že pacienti, kteří jsou léčeni v souvislosti s odvykáním alkoholu, jsou vystaveni riziku možných závažných nežádoucích účinků v důsledku poškozené funkce jater.

S ohledem na opatření k minimalizaci rizik výbor CHMP přezkoumal farmakovigilanční analýzy účinku opatření k minimalizaci rizik meprobamátu a meprobamátu/aceprometazinu zavedených ve Francii

a omezená doplňující opatření k minimalizaci rizik navržená držiteli rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP dospěl k závěru, že nelze určit žádná opatření k minimalizaci rizik, která by dostatečně snížila zjištěná rizika spojená s užíváním meprobamátu na klinicky přijatelnou úroveň, zejména s ohledem na starší pacienty a riziko farmakologické závislosti.

Výbor CHMP byl dále toho názoru, že zatímco účinnost se od doby udělení prvotního rozhodnutí o registraci z velké části nezměnila, dostupné údaje ukazují pouze velice omezenou klinickou účinnost meprobamátu v jeho schválených indikacích.

Poté, co vzal v úvahu závažné neurologické a psychiatrické nežádoucí příhody spojené s užíváním meprobamátu, a to i za běžných podmínek použití, riziko náhodných předávkování a farmakologické závislosti spojené s abstinenčními příznaky, velmi omezené klinické důkazy pro meprobamát a neúčinnost zavedených a navrhovaných opatření k minimalizaci rizik, byl výbor CHMP nakonec toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících meprobamát určených k perorálnímu podání je za běžných podmínek použití nepříznivý. Poté, co náležitě posoudil závažné riziko abstinenčních příznaků, výbor CHMP doporučil, aby se stahování meprobamátu z trhu provádělo po dobu 15 měsíců, aby se zajistilo bezpečné ukončení léčby meprobamátem nebo převedení pacientů léčených meprobamátem na jiný přípravek. Během tohoto období by se neměla zahajovat léčba meprobamátem u nových pacientů.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v úvahu skutečnost, že při používání meprobamátu byla hlášena řada neurologických a psychiatrických nežádoucích příhod, které mohou být závažné a potenciálně smrtelné, a to i za běžných podmínek použití,
- výbor vyjádřil obavy s ohledem na značný podíl starších pacientů a na použití přípravku u této populace, zejména vezme-li se v potaz zvýšené riziko nežádoucích příhod v důsledku interakcí se souběžnou medikací,
- výbor zaznamenal, že meprobamát má poměrně úzký terapeutický index, a tudíž usoudil, že náhodná předávkování, která jsou často závažná a mohou být smrtelná, představují závažné riziko při užívání meprobamátu,
- výbor CHMP usoudil, že meprobamát má potenciál vyvolat za běžných podmínek použití farmakologickou závislost, a následkem toho je meprobamát rovněž spojen s rizikem závažných abstinenčních příznaků,
- výbor CHMP je toho názoru, že pacienti, kteří jsou léčeni v souvislosti s odvykáním alkoholu, jsou vystaveni riziku možných závažných nežádoucích účinků v důsledku narušené funkce jater,
- výbor CHMP na základě posouzení účinku opatření k minimalizaci rizik zavedených ve Francii a doplňujících opatření k minimalizaci rizik navržených držiteli rozhodnutí o registraci usoudil, že nelze určit žádná opatření k minimalizaci rizik, která by dostatečně snížila zjištěná rizika spojená s užíváním meprobamátu na klinicky přijatelnou úroveň,
- výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje ukazují pouze velmi omezenou klinickou účinnost meprobamátu v jeho schválených indikacích,
- výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících meprobamát určených k perorálnímu podání je za běžných podmínek použití nepříznivý,

výbor CHMP tedy doporučil Evropské komisi pozastavit ve všech dotčených členských státech EU rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících meprobamát uvedených v příloze I tohoto stanoviska, s nabytím účinnosti do 15 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Evropskou komisí, aby se zajistilo bezpečné ukončení léčby meprobamátem nebo převedení pacientů léčených meprobamátem na jiný přípravek. Během tohoto období by se neměla zahajovat léčba meprobamátem u nových pacientů.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci by měli držitelé rozhodnutí o registraci poskytnout přesvědčivé údaje, které by identifikovaly populaci pacientů, u nichž přínosy meprobamátu jasně převyšují jeho zjištěná rizika (viz příloha III tohoto stanoviska).