

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspenderingen af
markedsføringstilladelseerne fremlagt af EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder meprobamat til oral anvendelse (se bilag I)

Meprobamat, der er et derivat af carbamat, er et CNS-deprimerende middel med anxiolytisk, sedativ og muskelafslappende virkning. Meprobamat anses for at have et relativt smalt terapeutisk indeks med en stejl dosis-responskurve, hvilket medfører øget risiko for accidental overdosering med alvorlige og potentielt dødelige bivirkninger, herunder koma, dyb hypotension, hypotermi, respirationsstop og kardiogent shock. Meprobamat kan medføre fysisk og psykisk afhængighed og et potentielt livstruende abstinenssyndrom med delirium ved pludselig seponering, navnlig efter langvarig brug, og med farmakologiske virkninger svarende til virkningerne af alkohol og barbiturater. Dette gælder også ved anvendelse inden for den normale dosering og behandlingsvarighed, hvilket er en følge af produktets natur. Orale formuleringer af meprobamat er godkendt i EU som receptpligtige produkter. Det er tilgængeligt som monokomponentprodukt og i faste kombinationer med andre stoffer. En række indikationer er godkendt i Europa: behandling af alkoholabstinenser, behandling af angsttilstande, behandling af muskelspændinger, krampes eller spastisk tilstand af voluntære muskler, symptomatisk behandling af funktionelle fordøjelsesforstyrrelser, behandling af migræneanfald og behandling af lejlighedsvist søvnbesvær. Meprobamat kan fremkalde generaliserede tonisk-kloniske anfald hos prædisponerede personer, hvilket kan være uheldigt ved alkoholabstinenser karakteriseret af øget krampetendens.

Efter at der var foretaget en række nationale franske gennemgange af sikkerhed og virkning samt lægemiddelovervågningsanalyser af meprobamat, indførte de franske kompetente myndigheder (Afssaps) risikominimeringsforanstaltninger med henblik på de konstaterede risici ved meprobamat og iværksatte nationale lægemiddelovervågningsanalyser til vurdering af foranstaltningernes virkning. To nylige lægemiddelovervågningsanalyser af data fra spontane indberetninger, som blev udført af CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) i Lille og afsluttet i 2011, viste ikke nævneværdig virkning af risikominimeringsforanstaltningerne, men påpegede, at der manglende kliniske data vedrørende produkternes fordele. Derudover var der i Afssaps 101 særlig betænkelighed ved bivirkninger hos ældre patienter. Afssaps anså derfor benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende meprobamat for ugunstigt og underrettede den 25. juli 2011 Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) om, at det havde til hensigt at suspendere de franske markedsføringstilladelser for orale lægemidler indeholdende meprobamat med virkning fra januar 2012. Som følge heraf indledtes automatisk en procedure i henhold til artikel 107 i direktiv 2011/83/EF på europæisk plan for lægemidler indeholdende meprobamat til oral anvendelse.

Diskussion af sikkerhed

CHMP gennemgik de foreliggende data, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelserne, men fandt disse begrænsede data utilstrækkelige til at drage konklusioner om sikkerheden af meprobamat og forudsigeligheden af eventuelle tilknyttede risici. For at vurdere sikkerhedsprofilen af meprobamat, især neurologiske og psykiatriske bivirkninger, herunder lægemiddelfafhængighed og alvorlige abstinenssymptomer under normale anvendelsesbetingelser, navnlig hos ældre, gennemgik CHMP data fra de to lægemiddelovervågningsanalyser af sikkerhedsdata for det aktive stof, der var udført af CRPV i Lille og var grundlag for Afssaps's beslutning om at suspendere markedsføringstilladelserne for de berørte produkter. Den første analyse gennemgik enkeltstofpræparater med meprobamat indiceret til alkoholfvænnning med en behandlingsvarighed på 1-3 uger, maksimalt 12 uger. Denne analyse vurderede virkningen på produktens risikoprofil af gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltningerne i 2009 (indskrænkning af indikationerne, begrænsning af pakningsstørrelsen og udsendelse af en DHPC). Undersøgelsen dækkede perioden fra juli 2009 til marts 2011, og de resulterende data blev sammenholdt med data fra perioden maj 2006 til juli 2009. Den anden analyse gennemgik et kombinationsprodukt indeholdende meprobamat kombineret med aceprometazin til indikationen lejlighedsvist søvnbesvær med en behandlingsperiode på 2-5 dage. Denne analyse vurderede virkningen på produktets risikoprofil af gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltningerne (indskrænkning af indikationer og dosis samt begrænsning af pakningsstørrelsen). Undersøgelsen dækkede perioden 1. oktober 2005 til 13. september 2010.

For enkeltstofprodukter indeholdende meprobamat fandtes 119 lægeligt bekræftede tilfælde i den første analyse udført af CPRV i Lille efter gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltningerne, hvilket svarede til perioden inden gennemførelsen, skønt salgstillene lod formode, at

patienteksponeringen var faldet. I undersøgelsesperioden var de vigtigste rapporterede bivirkninger hovedsagelig i systemorganklasserne (SOC) nervesystemet (29 %) og procedurebetingede skader/forgiftninger og komplikationer (12 %). Andre ofte forekommende SOC var psykiske forstyrrelser, hud og subkutane væv samt blod- og lymfesystemet (6-9 % for hver kategori). De hyppigst optrædende alvorlige bivirkninger var koma (11 tilfælde), bevidsthedsforstyrrelser (16 tilfælde), konfusionstilstande (15 tilfælde) og forgiftninger (33 tilfælde, herunder forsætlige, accidentelle og uspecificerede). Der var indberettet seks tilfælde af inhalationsbetinget lungesygdom og tre tilfælde af afhængighed/abstinenser. CHMP bemærkede, at der havde været en nedgang på 10 % i andelen af ældre patienter i den aktuelle undersøgelsesperiode, men at ældre patienter fortsat var den vigtigste berørte gruppe (40 % af patienter over 65 år og 32 % af patienter over 75 år). Accidentel overdosering (højere doser end anbefalet i flere dage) forekom blandt 9 % af patienterne. CHMP fandt, at der var risiko for lægemiddelafhængighed på grundlag af data vedrørende anvendelsen fra en database over sygeforsikringskrav, som viste langvarig brug af meprobamat. Dette bekræftedes af analysen, der viste 9 tilfælde af afhængighed/abstinenser i undersøgelsesperioden (tre alvorlige og seks ikke-alvorlige tilfælde). 7 dødsfald med relation til meprobamat indberettedes i løbet af undersøgelsesperioden (herunder to som følge af overdosering). Dette tal er sammenligneligt med de 15 dødsfald (hvoraf 7 skyldes overdosering), der blev registreret i perioden fra maj 2006 til juli 2009. Endelig bemærkede CHMP et ikke-dødeligt tilfælde af koma efter svært leversvigt hos en patient med cirrhose. CHMP var af den opfattelse, at patienter, der behandles for alkoholabstinenser, risikerer alvorlige bivirkninger på baggrund af, at leverfunktionen må forventes at være nedsat hos de fleste patienter med kroniske alkoholproblemer.

For kombinationsprodukter med meprobamat/aceprometazin fandtes i den anden analyse fra CPRV i Lille 365 lægeligt bekræftede tilfælde i undersøgelsesperioden, hvoraf de 277 (76 %) var registreret som alvorlige (svarende til 894 bivirkninger), mens 88 var registreret som ikke-alvorlige (svarende til 153 bivirkninger). Til sammenligning blev der i perioden 2001-2006 registreret 308 alvorlige og ikke-alvorlige indberetninger. I analysen konkluderedes, at indberetningsfrekvensen for meprobamat/aceprometazin ikke aftog efter gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltningerne. I undersøgelsesperioden forekom de vigtigste rapporterede bivirkninger hovedsagelig i systemorganklasserne (SOC) nervesystemet (34 %) og procedurebetingede skader/forgiftninger og almene symptomer (8 %). Den hyppigst optrædende alvorlige bivirkning var koma (75 tilfælde). Der var desuden indberetninger om bevidsthedsforstyrrelser (36 tilfælde), fald (30 tilfælde), hypotension (26 tilfælde) og konfusion og desorientering (20 tilfælde). I undersøgelsesperioden blev der registreret 30 tilfælde med dødelig udgang, hvoraf 27 var relateret til anvendelse af psykoaktive lægemidler, og 20 var registreret som tilfælde af overdosering. Syv tilfælde af koma fik dødelig udgang. I alle tilfældene blev sammenhæng med anvendelse af meprobamat/aceprometazin vurderet som mulig. CHMP var betænkelig ved den påviste risiko for lægemiddelafhængighed, også under normale anvendelsesbetingelser, således som de 17 indberettede tilfælde af lægemiddelafhængighed og abstinenssymptomer (13 alvorlige og 4 ikke-alvorlige) tyder på. Risiciene for alvorlige abstinenssymptomer blev desuden erkendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen under den mundtlige redegørelse. Totalt vedrørte rapporterne patienter over 65 år i 22 % af tilfældene og patienter over 75 år i 13 % af tilfældene. CHMP noterede sig det lille fald i antallet af ældre patienter, men udtrykte betænkelighed ved den høje andel af ældre patienter, der anvendte produktet. Det var CHMP's opfattelse, at de påviste risici fortsat er til stede trods de gennemførte risikominimeringsforanstaltninger, navnlig for patienter over 65 år, som har høj risiko for fald og konfusion.

Sammenfattende bemærkede CHMP de 52 tilfælde med dødelig udgang (herunder 30 tilfælde af overdosering) i de to franske analyser efter markedsføring, som blev anset for at have mulig sammenhæng med meprobamat. CHMP anerkendte i øvrigt den potentielle konfunderende effekt af co-medicinering i næsten alle tilfældene, især med psykoaktive midler. CHMP fandt imidlertid, at dette kan have medført øget risiko for bivirkninger af meprobamat som følge af interaktioner, hvorfor det ikke kan udelukkes, at meprobamat har bidraget. Dette giver navnlig anledning til betænkelighed for den ældre populations vedkommende.

CHMP gennemgik desuden spontane case-rapporter, der var indsendt til Eudravigilance-databasen, og bemærkede 18 tilfælde af accidentel overdosering, heraf 17 med dødelig udgang. CHMP konstaterede, at meprobamat har et forholdsvis smalt terapeutisk indeks med en stejl dosis-responskurve, hvorfor udvalget konkluderede, at accidentel overdosering er en alvorlig risiko ved meprobamat. På grundlag af samme Eudravigilance-datasæt bemærkede CHMP desuden 11 tilfælde af abstinenssymptomer, heraf ét med dødelig udgang. CHMP konkluderede på dette grundlag, at meprobamat efter langvarig brug har potentiale for lægemiddelafhængighed med risiko for abstinenssymptomer, som er alvorlige og kan have dødelig udgang. Endelig bemærkede CHMP en klinisk epidemiologisk undersøgelse udført af Kovacs et al, 2002, hvor der blev beskrevet 25 tilfælde af accidentel overdosering med meprobamat.

Foranstaltninger til risikominimering

CHMP konstaterede, at størstedelen af indehaverne af markedsføringstilladelserne svarede, at de anså benefit/risk-forholdet for deres produkter for positivt, og at de fundne sikkerhedsmæssige betænkeligheder ville kunne imødekommes tilfredsstillende ved sædvanlig lægemiddelovervågning. Følgelig fandt de supplerende risikominimeringsforanstaltninger overflødige. Nogle indehavere af markedsføringstilladelse foreslog dog mindre ændringer af produktinformationen, navnlig behandlingsvarigheden. En indehaver af markedsføringstilladelse fremførte, at ud over den allerede gennemførte begrænsning af behandlingsvarigheden i Frankrig ville den eneste mulighed for at mindske antallet af tilfælde med forsætlig overdosering være, at udlevering af produktet blev forbeholdt sygehuse. En indehaver af markedsføringstilladelse anså benefit/risk-forholdet for meprobamat for at være negativt ved indikationen alkoholabstinenser og ville slette denne indikation, hvor den er godkendt. CHMP gennemgik forslagene fra indehaverne af markedsføringstilladelserne, man fandt dem utilstrækkelige til at nedsætte den udpegede risiko ved meprobamat. Navnlig blev begrænsningen af udleveringen til hospitalsbrug ikke anset for praktisk mulig på baggrund af indikationer og behandlingsvarighed for produktet.

CHMP noterede sig desuden lægemiddelovervågningsanalyserne af virkningen af de risikominimeringsforanstaltninger for meprobamat og meprobamat/aceprometazin, der var gennemført i Frankrig uden at medføre nævneværdig eller tilstrækkelig reduktion af incidensen af bivirkninger med sammenhæng med meprobamat, heller ikke under normale anvendelsesbetingelser. Navnlig havde anvendelsen hos ældre stadig et betydeligt omfang. Foranstaltningerne var desuden utilstrækkelige til at imødegå risikoen for lægemiddelafhængighed og alvorlige abstinenssymptomer. Som konklusion var det CHMP's opfattelse, at der ikke kunne udpeges risikominimeringsforanstaltninger, der ville mindske de konstaterede risici ved brugen af meprobamat til et klinisk acceptabelt niveau under normale anvendelsesbetingelser.

Diskussion af virkning

CHMP konstaterede, at de foreliggende data om virkningen af meprobamat for visse indikationers vedkommende er begrænsede, og for andres vedkommende ikke-eksisterende. Alle foreliggende data er af ældre dato og opfylder ikke nutidige metodologiske krav. Virkningen er i det store hele uændret siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, men CHMP konkluderede, at den foreliggende dokumentation kun viser en meget begrænset klinisk virkning af meprobamat til de godkendte indikationer. CHMP bemærkede desuden, at de foreliggende retningslinjer for behandling af angsttilstande, alkoholabstinenser og migræne ikke indeholder en anbefaling af at anvende meprobamat.

Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

Sammenfattende vurderede CHMP alle de foreliggende data, herunder de af indehaverne af markedsføringstilladelserne afgivne besvarelser, dels skriftligt, dels ved den mundtlige redegørelse, samt de nationalt udførte franske vurderinger af lægemiddelovervågning.

Vedrørende sikkerheden tog CHMP i betragtning, at der er indberettet en række alvorlige bivirkninger af meprobamat, dels neurologiske (koma, bevidsthedstab), dels psykiatriske (lægemiddelafhængighed og abstinenssymptomer), som kan være alvorlige og potentielt dødelige, også under normale anvendelsesbetingelser. Ældre patienter udgør en betydelig andel af patienterne, og anvendelse hos denne population vækker betænkelighed, navnlig i betragtning af den øgede bivirkningsrisiko gennem interaktioner med anden samtidig medicinering. CHMP bemærkede, at meprobamat har et forholdsvis smalt terapeutisk indeks med en stejl dosis-responskurve, hvilket ses af de foreliggende data, der viser en række tilfælde er accidentel overdosering, som ofte er alvorlige og for nogles vedkommende dødelige. CHMP konkluderede derfor, at accidentel overdosering er en alvorlig risiko i forbindelse med meprobamat. CHMP tog desuden i betragtning, at meprobamat har potentiale for lægemiddelafhængighed efter langvarig brug, hvilket medfører risiko for alvorlige abstinenssymptomer, som kan være dødelige. Endelig var det CHMP's opfattelse, at patienter i behandling for alkoholabstinenser risikerer alvorlige bivirkninger som følge af nedsat leverfunktion.

Hvad angår risikominimeringsforanstaltninger gennemgik CHMP de lægemiddelovervågningsanalyser af virkningen af de risikominimeringsforanstaltninger for meprobamat og meprobamat/aceprometazin, der var indført i Frankrig, og de begrænsede yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der var

foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelserne. CHMP konkluderede, at der ikke kan udpeges risikominimeringsforanstaltninger, der vil mindske de konstaterede risici ved brugen af meprobamat til et klinisk acceptabelt niveau, navnlig vedrørende ældre patienter og risikoen for lægemiddelafhængighed.

Uanset at virkningen stort set er uændret siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, fandt CHMP, at de foreliggende data kun dokumenterer meget begrænset klinisk virkning af meprobamat til de godkendte indikationer.

Som konklusion var det CHMP's opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende meprobamat til oral indgift ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser i betragtning af de alvorlige neurologiske og psykiatriske bivirkninger, der er forbundet med brug af meprobamat under normale anvendelsesbetingelser, risikoen for accidentel overdosering og for lægemiddelafhængighed og dermed forbundne abstinenssymptomer, den meget begrænsede kliniske dokumentation for meprobamat og den manglende effektivitet af de gennemførte og foreslåede risikominimeringsforanstaltninger. Med behørigt hensyn til den alvorlige risiko for abstinenssymptomer anbefalede CHMP, at tilbagetrækningen af meprobamat fra markedet gennemføres over en periode på 15 måneder for at sikre risikofrit ophør af behandling eller overgang til anden behandling for patienter i behandling med meprobamat. I denne periode bør ingen nye patienter sættes i behandling med meprobamat.

Begrundelse for suspenderingen af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget tog i betragtning, at der er indberettet en række neurologiske og psykiatriske bivirkninger af meprobamat, som kan være alvorlige og potentielt dødelige, også under normale anvendelsesbetingelser,
- udvalget rejste betænkeligheder ved den betydelige andel af ældre patienter og anvendelsen hos denne population, navnlig på baggrund af den øgede risiko for bivirkninger gennem interaktioner med anden samtidig medicinering,
- udvalget konstaterede, at meprobamat har et relativt smalt terapeutisk indeks, og anså derfor accidentel overdosering, der ofte er alvorlig og kan være dødelig, for at udgøre en alvorlig risiko ved anvendelsen af meprobamat,
- CHMP tog i betragtning, at meprobamat har potentiale for lægemiddelafhængighed under normale anvendelsesbetingelser og derfor er forbundet med risiko for alvorlige abstinenssymptomer,
- CHMP var af den opfattelse, at patienter, der behandles for at alkoholabstinenser, risikerer potentielle alvorlige bivirkninger som følge af nedsat leverfunktion,
- på grundlag af vurderingen af virkningen af de i Frankrig gennemførte foranstaltninger til risikominimering og de begrænsede yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der var foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelserne, fandt CHMP, at der ikke kan udpeges risikominimeringsforanstaltninger, som vil reducere de konstaterede risici ved anvendelsen af meprobamat til et klinisk acceptabelt niveau,
- CHMP fandt, at de foreliggende data kun viser meget begrænset klinisk virkning af meprobamat til de godkendte indikationer,
- CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende meprobamat ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser,

anbefalede CHMP Europa-Kommissionen at suspendere markedsføringstilladelserne for de i bilag 1 til denne udtalelse nævnte lægemidler indeholdende meprobamat i samtlige berørte EU medlemsstater med virkning 15 måneder fra vedtagelsen af Europa-Kommissionens afgørelse for at sikre risikofrit behandlingsophør eller behandlingsskift for patienter, der aktuelt er i behandling med meprobamat. I denne periode bør ingen nye patienter sættes i behandling med meprobamat.

For at opnå ophævelse af suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelserne fremlægge

overbevisende data, der gør det muligt at udpege en patientpopulation, hos hvem fordelene ved meprobamat klart overstiger de fundne risici (se bilag III til denne udtalelse).