

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας που
παρουσιάστηκαν από τον EMA**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεπροβαμάτη για χρήση από του στόματος (βλ. παράρτημα Ι)

Η μεπροβαμάτη είναι ένα παράγωγο καρβαμάτης, το οποίο δρα ως κατασταλτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει αγχολυτική, κατασταλτική και μυοχαλαρωτική δράση. Η μεπροβαμάτη θεωρείται ότι έχει σχετικά περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη, με απότομη καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης, το οποίο οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ακούσιας υπερβολικής δόσης με σοβαρά και πιθανώς θανατηφόρα ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της κωματώδους κατάστασης, της βαθιάς υπότασης, της υποθερμίας, της αναπνευστικής αναστολής και του καρδιογενούς σοκ. Η μεπροβαμάτη μπορεί να προκαλέσει σωματική και ψυχολογική εξάρτηση και πιθανώς σύνδρομο στέρησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή, με πρόκληση παραληρήματος σε περίπτωση απότομης διακοπής, ιδίως έπειτα από παρατεταμένη χρήση, και φαρμακολογικές επιπτώσεις παρόμοιες με εκείνες του αλκοόλ και των βαρβιτουρικών, ακόμα και στο πλαίσιο της συνήθους δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας, λόγω της φύσης του προϊόντος. Τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα μεπροβαμάτης έχουν εγκριθεί στην ΕΕ ως προϊόντα χορηγούμενα μόνο με ιατρική συνταγή. Διατίθενται ως ενιαίο προϊόν ή ως σταθεροί συνδυασμοί με άλλες ουσίες. Ορισμένες ενδείξεις έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη, όπως βοήθημα κατά του συνδρόμου στέρησης από το αλκοόλ, για τη θεραπεία αγχωτικών καταστάσεων, μυϊκών τάσεων, κραμπών ή σπαστικών καταστάσεων των γραμμωτών μυών, για τη συμπτωματική θεραπεία λειτουργικών διαταραχών της πέψης, τη θεραπεία κρίσεων ημικρανίας και τη θεραπείας περιστασιακής αϋπνίας. Η μεπροβαμάτη μπορεί να προκαλέσει γενικευμένες τονικές-κλωνικές κρίσεις στα άτομα με προδιάθεση, οι οποίες ενδέχεται να αποτελέσουν μειονέκτημα κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων στέρησης από το αλκοόλ, μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευπάθεια σε σπασμούς.

Έπειτα από αρκετές επανεξετάσεις της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας και αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης της μεπροβαμάτης, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (Afssaps) εφάρμοσε μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τον περιορισμό των προσδιορισμένων κινδύνων της μεπροβαμάτης και εκκίνησε αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης σε εθνικό επίπεδο, για την αξιολόγηση των επιπτώσεων των εν λόγω μέτρων. Δύο πρόσφατες αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης δεδομένων που προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές, τις οποίες διεξήγαγε το περιφερειακό κέντρο φαρμακοεπαγρύπνησης της Λιλ (CRPV) και οι οποίες ολοκληρώθηκαν το 2011, δεν εντόπισαν σημαντικές επιπτώσεις των εφαρμοστέων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και κατέγραψαν την έλλειψη κλινικών δεδομένων όσον αφορά τα οφέλη από τη χρήση των εν λόγω προϊόντων. Επιπλέον, ιδιαίτερη ανησυχία προκάλεσαν στην Afssaps τα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συνεπώς, η Afssaps έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μεπροβαμάτη δεν είναι ευνοϊκή και στις 25 Ιουλίου 2011 γνωστοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) την πρόθεσή της να αναστείλει τις γαλλικές άδειες κυκλοφορίας των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που περιέχουν μεπροβαμάτη, με ισχύ από τον Ιανουάριο του 2012. Ως εκ τούτου, κινήθηκε αυτόματα διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2011/83/ΕΚ σε ευρωπαϊκό επίπεδο για τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα που περιέχουν μεπροβαμάτη.

Συζήτηση για την ασφάλεια

Η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, αλλά θεώρησε ότι τα εν λόγω περιορισμένα δεδομένα δεν ήταν επαρκή για την εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την ασφάλεια της μεπροβαμάτης και την προβλεψιμότητα τυχόν συσχετιζόμενων κινδύνων. Συνεπώς, προκειμένου να αξιολογηθεί το προφίλ ασφαλείας της μεπροβαμάτης, και κυρίως τα νευρολογικά και ψυχιατρικά ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεξάρτησης και των σοβαρών συμπτωμάτων στέρησης υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα δύο αναλύσεων φαρμακοεπαγρύπνησης των δεδομένων ασφαλείας της μεπροβαμάτης που διεξήγαγε το CRPV της Λιλ, και τα οποία αποτέλεσαν τη βάση για την απόφαση της Afssaps να αναστείλει τις άδειες κυκλοφορίας για τα εν λόγω προϊόντα. Κατά την πρώτη ανάλυση επανεξετάστηκαν προϊόντα που περιείχαν μόνο μεπροβαμάτη, ενδεδειγμένα ως βοηθήματα αντιμετώπισης συμπτωμάτων στέρησης ασθενών με εξάρτηση από το αλκοόλ, με διάρκεια θεραπείας 1 έως 3 εβδομάδων και μέγιστη διάρκεια 12 εβδομάδων. Σε αυτήν την ανάλυση αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων του 2009 (περιορισμός των ενδείξεων, μείωση του μεγέθους της συσκευασίας και κυκλοφορία επιστολής άμεσης επικοινωνίας με τους επαγγελματίες υγείας (Direct Healthcare Professional Communication-DHPC).) ως προς το προφίλ επικινδυνότητάς τους. Η περίοδος μελέτης ορίστηκε ότι κάλυπτε την περίοδο από τον Ιούλιο 2009 έως

τον Μάρτιο 2011 και τα δεδομένα που προέκυψαν συγκρίθηκαν με τα δεδομένα της περιόδου από τον Μάιο 2006 έως τον Ιούλιο 2009. Κατά τη δεύτερη ανάλυση επανεξετάστηκε ένα συνδυαστικό προϊόν που περιέχει μεπροβαμάτη και ακεπρομεταζίνη, το οποίο ενδείκνυται για τη θεραπεία της περιστασιακής αιπνίας, με διάρκεια θεραπείας από 2 έως 5 ημέρες. Σε αυτήν την ανάλυση αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου (περιορισμός των ενδείξεων και της δοσολογίας, καθώς και μείωση του μεγέθους της συσκευασίας) ως προς το προφίλ επικινδυνότητας. Η περίοδος μελέτης ορίστηκε από την 1^η Οκτωβρίου 2005 έως την 30^η Σεπτεμβρίου 2010.

Όσον αφορά τα προϊόντα που περιείχαν μόνο μεπροβαμάτη, η πρώτη ανάλυση του CPRV της Λιλ εντόπισε ότι τα δεδομένα 119 ιατρικώς επιβεβαιωμένων περιπτώσεων που έπονταν της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου ήταν παρόμοια με εκείνα για την περίοδο πριν την εφαρμογή, παρά τον υποτιθέμενο περιορισμό της έκθεσης του ασθενούς, σύμφωνα με τα δεδομένα πωλήσεων. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, τα κύρια ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν, σύμφωνα με τις κατηγορίες του οργανικού συστήματος (ΚΟΣ), διαταραχές του νευρικού συστήματος (29%) καθώς και αλλοιώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών (12%). Άλλες συχνές ΚΟΣ ήταν ψυχιατρικές διαταραχές, διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού καθώς και διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος (6-9% για κάθε κατηγορία). Τα πλέον συχνά εμφανιζόμενα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν οι κωματώδεις καταστάσεις (11 περιπτώσεις), οι διαταραχές της συνείδησης (16 περιπτώσεις), καταστάσεις σύγχυσης (15 περιπτώσεις) και δηλητηριάσεις (33 περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων των εκούσιων, ακούσιων και μη προσδιορισμένων δηλητηριάσεων). Αναφέρθηκαν 6 περιπτώσεις πνευμονίας από αναρρόφηση και 3 περιπτώσεις εθισμού/συμπτωμάτων στέρησης. Η CHMP σημείωσε ότι παρά τη μείωση κατά 10% του ποσοστού ηλικιωμένων ασθενών κατά την τρέχουσα περίοδο μελέτης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς εξακολουθούσαν να είναι η κύρια επηρεαζόμενη ηλικιακή ομάδα (40% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών και 32% των ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών). Περιπτώσεις ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης (δόσης υψηλότερης από τη συνιστώμενη για διάστημα αρκετών ημερών) εμφανίστηκαν στο 9% των ασθενών. Η CHMP θεώρησε ότι τα δεδομένα προσδιόριζαν κίνδυνο φαρμακοεξάρτησης, βάσει των δεδομένων χρήσης που προέκυψαν από μια βάση δεδομένων καταγγελιών, η οποία καταδείκνυε παρατεταμένη χρήση μεπροβαμάτης. Αυτό επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση, η οποία εντόπισε 9 περιπτώσεις εθισμού/συμπτωμάτων στέρησης κατά την περίοδο της μελέτης (3 σοβαρές περιπτώσεις και 6 ήσσονος σημασίας περιπτώσεις). Αναφέρθηκαν 7 περιπτώσεις θανάτου που σχετιζόνταν με τη μεπροβαμάτη κατά την περίοδο της μελέτης (συμπεριλαμβανομένων 2 περιπτώσεων που οφείλονταν στη λήψη υπερβολικής δόσης). Αυτές οι περιπτώσεις είναι ανάλογες με τις 15 περιπτώσεις θανάτων (συμπεριλαμβανομένων 7 περιπτώσεων που οφείλονταν στη λήψη υπερβολικής δόσης), οι οποίες καταγράφηκαν κατά την περίοδο από τον Μάιο 2006 έως τον Ιούλιο 2009. Τέλος, η CHMP σημείωσε μια μη θανατηφόρα περίπτωση κωματώδους κατάστασης, έπειτα από οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ασθενούς με κίρρωση του ήπατος. Η CHMP θεώρησε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενάντια στα συμπτώματα στέρησης από το αλκοόλ κινδυνεύουν να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, δεδομένου ότι η λειτουργία του ήπατος ενδέχεται να επηρεαστεί στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια προβλήματα αλκοολισμού.

Όσον αφορά τα συνδυαστικά προϊόντα μεπροβαμάτης/ακεπρομεταζίνης, η δεύτερη ανάλυση του CPRV της Λιλ εντόπισε 365 ιατρικώς επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κατά την περίοδο της μελέτης, εκ των οποίων οι 277 (76%) ήταν καταγεγραμμένες ως σοβαρές (αντιστοιχούν σε 894 ανεπιθύμητα συμβάντα), ενώ οι 88 ήταν καταγεγραμμένες ως ήσσονος σημασίας (αντιστοιχούν σε 153 ανεπιθύμητα συμβάντα). Συγκριτικά, 308 αναφορές σοβαρών και ήσσονος σημασίας περιπτώσεων καταγράφηκαν κατά την περίοδο από το 2001 έως το 2006. Η ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα αναφοράς για την μεπροβαμάτη/ακεπρομεταζίνη δεν μειώθηκε έπειτα από την εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, τα κύρια ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν, σύμφωνα με τις Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος, ήταν διαταραχές του νευρικού συστήματος (34%), αλλοιώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών (8%) και γενικές διαταραχές (8%). Τα πλέον συχνά εμφανιζόμενα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν οι κωματώδεις καταστάσεις (75 περιπτώσεις). Υπήρχαν επίσης αναφορές διαταραχών της συνείδησης (36 περιπτώσεις), λιποθυμιών (30 περιπτώσεις), υπότασης (26 περιπτώσεις) και σύγχυσης και αποπροσανατολισμού (20 περιπτώσεις). Κατά την περίοδο μελέτης, καταγράφηκαν 30 περιπτώσεις θανάτου, εκ των οποίων οι 27 σχετιζόνταν με τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων και οι 20 καταγράφηκαν ως θάνατοι λόγω υπερβολικής δόσης. Επτά περιπτώσεις κωματώδους κατάστασης είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ο συσχετισμός με τη χρήση μεπροβαμάτης/ακεπρομεταζίνης θεωρήθηκε πιθανός σε όλες τις περιπτώσεις. Ανησυχία προκάλεσε στην CHMP ο προσδιορισμένος κίνδυνος φαρμακοεξάρτησης, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, όπως υποδείκνυαν οι 17 αναφερθείσες περιπτώσεις φαρμακοεξάρτησης και συμπτωμάτων στέρησης (13 σοβαρές και 4 ήσσονος σημασίας). Οι κίνδυνοι εμφάνισης σοβαρών συμπτωμάτων στέρησης αναγνωρίστηκαν επίσης από τους ΚΑΚ κατά την προφορική εξέγηση. Οι συνολικές αναφορές αφορούσαν ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών στο 22% των περιπτώσεων και άνω των 75 ετών στο 13% των περιπτώσεων. Ενώ, όμως, η CHMP επεσήμανε τη μικρή μείωση στον αριθμό

ηλικιωμένων ασθενών, διατύπωσε ανησυχίες σχετικά με το υψηλό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών που κάνουν χρήση του προϊόντος. Η CHMP θεώρησε ότι οι προσδιορισμένοι κίνδυνοι εμμένουν, παρά την εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, ιδίως σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο λιποθυμίας και σύγχυσης.

Συνοπτικά, η CHMP επεσήμανε τις 52 περιπτώσεις θανάτου που εντοπίστηκαν (συμπεριλαμβανομένων 30 περιπτώσεων θανάτου λόγω υπερβολικής δόσης) στις δύο γαλλικές αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, για τις οποίες είναι πιθανός ο συσχετισμός με τη μεπροβαμάτη. Η CHMP αναγνώρισε επίσης την πιθανότητα πρόκλησης σύγχυσης λόγω ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονη αγωγή με ψυχοτρόπα φάρμακα. Ωστόσο, η CHMP θεώρησε ότι κάτι τέτοιο ενδέχεται να αύξανε τους κινδύνους εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων με τη χρήση μεπροβαμάτης λόγω αλληλεπιδράσεων και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι η μεπροβαμάτη ενδέχεται να συνέβαλε σε αυτήν την κατάσταση. Κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό για τον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης αυθόρμητες αναφορές περιπτώσεων που υποβλήθηκαν στη βάση δεδομένων Eudravigilance και εντόπισε 18 περιπτώσεις ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης, 17 εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Δεδομένου ότι η μεπροβαμάτη έχει σχετικά περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη, με απότομη καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι περιπτώσεις ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης αποτελούν σοβαρό κίνδυνο όσον αφορά τη μεπροβαμάτη. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Eudravigilance, η CHMP επεσήμανε επίσης 11 περιπτώσεις συμπτωμάτων στέρησης, μία εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα. Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, έπειτα από παρατεταμένη χρήση, η μεπροβαμάτη ενέχει πιθανότητες πρόκλησης φαρμακοεξάρτησης, η οποία οδηγεί σε κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και ενδεχομένως θανατηφόρων συμπτωμάτων στέρησης. Τέλος, η CHMP επεσήμανε επίσης μια κλινική επιδημιολογική μελέτη των Kovacs et al, του 2002, στην οποία αναφέρονται 25 περιπτώσεις ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης μεπροβαμάτης.

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Η CHMP παρατήρησε ότι η πλειονότητα των ΚΑΚ απάντησαν ότι θεωρούσαν τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων τους θετική και ότι οι συνήθεις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης επαρκούσαν για την αντιμετώπιση των εντοπισμένων ζητημάτων ασφαλείας. Ως εκ τούτου, θεώρησε ότι δεν ήταν αναγκαία η λήψη πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Παρόλα αυτά, ορισμένοι ΚΑΚ πρότειναν ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος, ιδίως όσον αφορά τη διάρκεια της θεραπείας. Ένας ΚΑΚ πρότεινε ότι, πέραν του περιορισμού της διάρκειας της θεραπείας που ήδη εφαρμοζόταν στη Γαλλία, ο μόνος τρόπος μείωσης του αριθμού των περιπτώσεων εκούσιας λήψης υπερβολικής δόσης, ήταν ο περιορισμός της χρήσης του προϊόντος μόνο στα νοσοκομεία. Ένας ΚΑΚ θεώρησε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της μεπροβαμάτης ήταν αρνητική ως προς την ένδειξη σχετικά με τα συμπτώματα στέρησης από το αλκοόλ και πρότεινε την απόσυρση της ένδειξης, όπου αυτή ήταν εγκεκριμένη. Η CHMP επανεξέτασε τις προτάσεις των ΚΑΚ, αλλά τις θεώρησε ανεπαρκείς ως προς τον περιορισμό του εντοπισμένου κινδύνου που συνεπάγεται η χρήση μεπροβαμάτης. Συγκεκριμένα, ο περιορισμός της χρήσης μόνο στα νοσοκομεία δεν θεωρήθηκε πρακτικός, δεδομένης της φύσης των ενδείξεων και της διάρκειας της θεραπείας.

Η CHMP επισήμανε επίσης τις αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης ως προς τις επιπτώσεις της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου από τη χρήση μεπροβαμάτης και μεπροβαμάτης/ακεπρομεταζίνης στη Γαλλία, οι οποίες δεν κατέληξαν σε σημαντική ή επαρκή μείωση της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μεπροβαμάτη, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης. Συγκεκριμένα, η χρήση στον ηλικιωμένο πληθυσμό παρέμεινε σημαντική. Τα μέτρα ήταν επίσης ανεπαρκή όσον αφορά την αντιμετώπιση του κινδύνου φαρμακοεξάρτησης και εμφάνισης σοβαρών συμπτωμάτων στέρησης. Συμπερασματικά, η CHMP θεώρησε ότι δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία θα μείωναν σημαντικά τους προσδιορισμένους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση μεπροβαμάτης σε κλινικώς αποδεκτό επίπεδο στα πλαίσια φυσιολογικών συνθηκών χρήσης.

Συζήτηση για την αποτελεσματικότητα

Η CHMP επεσήμανε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεπροβαμάτης είναι περιορισμένα για ορισμένες ενδείξεις και ανύπαρκτα για άλλες. Τα υφιστάμενα δεδομένα είναι παρωχημένα και δεν πληρούν τις απαιτήσεις της τρέχουσας μεθοδολογίας. Συμπερασματικά, ενώ η αποτελεσματικότητα παραμένει σε γενικές γραμμές αμετάβλητη από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, η CHMP θεώρησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν πολύ περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα της μεπροβαμάτης ως προς τις εγκεκριμένες ενδείξεις της. Η CHMP έλαβε επίσης

υπόψη ότι οι διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές για την ιατρική όσον αφορά τις διαταραχές άγχους, τα συμπτώματα στέρησης από το αλκοόλ και τις ημικρανίες δεν συνιστούν τη χρήση μεπροβαμάτης.

Γενική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

Εν περιλήψει, η CHMP αξιολόγησε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ γραπτώς και κατά τη διάρκεια προφορικής εξήγησης, καθώς και τις αξιολογήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης που διεξήγαγε σε εθνικό επίπεδο η αρμόδια αρχή της Γαλλίας.

Όσον αφορά την ασφάλεια, η CHMP θεώρησε ότι έχουν αναφερθεί αρκετά σοβαρά νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα (κωματώδης κατάσταση, απώλεια συνείδησης) και ψυχιατρικά ανεπιθύμητα συμβάντα (φαρμακοεξάρτηση και συμπτώματα στέρησης), τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά και ενδεχομένως θανατηφόρα και σχετίζονται με τη χρήση μεπροβαμάτης, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν σημαντική μερίδα ασθενών και η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό είναι ανησυχητική, ιδίως εάν ληφθεί υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω αλληλεπιδράσεων με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλου φαρμάκου. Η CHMP έλαβε υπόψη ότι η μεπροβαμάτη έχει σχετικά περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη, με απότομη καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης, όπως υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία εντοπίζουν σημαντικό αριθμό συχνά σοβαρών έως θανατηφόρων περιπτώσεων ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης. Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι περιπτώσεις ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης συνιστούν σοβαρό κίνδυνο όσον αφορά τη λήψη μεπροβαμάτης. Η CHMP έκρινε επίσης ότι έπειτα από παρατεταμένη χρήση, η μεπροβαμάτη ενέχει πιθανότητες πρόκλησης φαρμακοεξάρτησης, η οποία οδηγεί σε κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και ενδεχομένως θανατηφόρων συμπτωμάτων στέρησης. Τέλος, η CHMP θεώρησε ότι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενάντια στα συμπτώματα στέρησης από το αλκοόλ κινδυνεύουν να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας.

Όσον αφορά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η CHMP επανεξέτασε τις αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης ως προς τις επιπτώσεις της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου από τη χρήση μεπροβαμάτης και μεπροβαμάτης/ακεπρομεταζίνης στη Γαλλία, καθώς και τα περιορισμένα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που πρότειναν οι ΚΑΚ. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων, τα οποία θα μείωναν επαρκώς τους προσδιορισμένους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση μεπροβαμάτης σε κλινικώς αποδεκτό επίπεδο, όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς και τον κίνδυνο φαρμακοεξάρτησης.

Επιπλέον, ενώ η αποτελεσματικότητα παραμένει σε γενικές γραμμές αμετάβλητη από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, η CHMP θεώρησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν πολύ περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα της μεπροβαμάτης ως προς τις εγκεκριμένες ενδείξεις της.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα σοβαρά νευρολογικά και ψυχιατρικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη χρήση της μεπροβαμάτης, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, τον κίνδυνο ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης και φαρμακοεξάρτησης που σχετίζεται με συμπτώματα στέρησης, τα πολύ περιορισμένα κλινικά αποδεικτικά στοιχεία για τη μεπροβαμάτη και την έλλειψη αποτελεσματικότητας των εφαρμοστέων και προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων, η CHMP θεώρησε ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους της χρήσης φαρμάκων που περιέχουν μεπροβαμάτη για λήψη από του στόματος δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης. Λαμβάνοντας δεόντως υπόψη τον σοβαρό κίνδυνο των συμπτωμάτων στέρησης, η CHMP συνέστησε την απόσυρση της μεπροβαμάτης από την αγορά εντός 15-μηνιαίας περιόδου, προκειμένου να διασφαλιστεί ο ασφαλής τερματισμός της θεραπείας ή η μετάβαση των ασθενών που ήδη λαμβάνουν θεραπεία με μεπροβαμάτη σε άλλες μορφές θεραπείας. Στο διάστημα αυτό, δεν θα πρέπει να ξεκινήσουν νέοι ασθενείς τη θεραπεία με μεπροβαμάτη.

Λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή θεώρησε ότι έχουν αναφερθεί αρκετά νευρολογικά και ψυχιατρικά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία μπορεί να αποβούν σοβαρά και πιθανώς θανατηφόρα, όσον αφορά τη μεπροβαμάτη, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης.
- Η επιτροπή εξέφρασε ανησυχίες όσον αφορά το σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών και τη χρήση στον εν λόγω πληθυσμό, ιδίως λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω αλληλεπίδρασης με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλου φαρμάκου.

- Η επιτροπή επεσήμανε ότι η μεπροβαμάτη έχει σχετικά περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη και, συνεπώς, θεώρησε ότι οι περιπτώσεις ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης, οι οποίες είναι συχνά σοβαρές έως και θανατηφόρες, αποτελούν σοβαρό κίνδυνο όσον αφορά τη χρήση μεπροβαμάτης.
- Η CHMP θεώρησε ότι η μεπροβαμάτη ενέχει την πιθανότητα πρόκλησης φαρμακοεξάρτησης υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης και, συνεπώς, ότι η μεπροβαμάτη σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών συμπτωμάτων στέρησης.
- Η CHMP θεωρεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενάντια στα συμπτώματα στέρησης από το αλκοόλ κινδυνεύουν να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις λόγω έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας.
- Η CHMP θεώρησε, βάσει των εκτιμήσεων των επιπτώσεων των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόστηκαν στη Γαλλία και των περιορισμένων πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ, ότι δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία θα μείωναν επαρκώς τους προσδιορισμένους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση μεπροβαμάτης σε κλινικώς αποδεκτό επίπεδο.
- Η CHMP θεώρησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν πολύ περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα της μεπροβαμάτης όσον αφορά τις εγκεκριμένες ενδείξεις της.
- Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους των φαρμάκων που περιέχουν μεπροβαμάτη για από του στόματος χρήση δεν είναι θετική υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης.

Συνεπώς, η CHMP συνέστησε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμάκων που περιέχουν μεπροβαμάτη και τα οποία αναγράφονται στο παράρτημα Ι της γνώμης σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Η αναστολή θα αρχίσει να ισχύει εντός 15 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, ώστε να διασφαλιστεί ο ασφαλής τερματισμός της θεραπείας ή η μετάβαση ασθενών που ήδη λαμβάνουν θεραπεία με μεπροβαμάτη σε άλλες μορφές θεραπείας. Στο διάστημα αυτό, δεν θα πρέπει να ξεκινήσουν νέοι ασθενείς τη θεραπεία με μεπροβαμάτη.

Για την άρση της αναστολής, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλουν πειστικά στοιχεία για τον προσδιορισμό πληθυσμού ασθενών για τον οποίο τα οφέλη της μεπροβαμάτης υπερτερούν σαφώς των διαπιστωθέντων κινδύνων της (βλ. παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης).