

II. melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének indoklása

Tudományos következtetések

A szájon át alkalmazandó, meprobamátot tartalmazó gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A meprobamát egy karbamát származék, amely egy anxiolitikus, szedatív és izomrelaxáns hatású, központi idegrendszeri depresszáns. A meprobamát viszonylag szűk terápiás indexű készítménynek minősül, dózis-válasz görbéje meredek, ami a véletlen túladagolás súlyos és potenciálisan halálos nemkívánatos eseményekkel járó, megemelkedett kockázatát eredményezi; ilyen nemkívánatos események a kóma, a súlyos hipotónia, a hipotermia, a légzésleállás és a kardiogén sokk. A meprobamát fizikális és pszichés függést, valamint hirtelen elhagyás esetén potenciálisan életveszélyes absztinencia szindrómát okozhat, különösen tartós használatot követően, az alkoholhoz és a barbiturátokhoz hasonló farmakológiai hatásokkal, beleértve a normál adagolást és kezelési időtartamot is, a készítmény jellegéből adódóan. A meprobamát szájon át alkalmazandó gyógyszerformái az EU-ban vényköteles készítményként lettek engedélyezve. Önmagában vagy egyéb vegyületekkel való fix kombinációkban hozzáférhető. Európában számos indikációban alkalmazható, többek között az alkoholelvonás támogatására, szorongásos állapotok kezelésére, a harántcsíktolt izmok feszességének, görcsös vagy spasztikus állapotának kezelésére, funkcionális emésztési zavarok tüneti kezelésére, migrénes rohamok kezelésére és eseti álmatlanság kezelésére. A meprobamát generalizált, tónusos-klónusos rohamokat idézhet elő az arra hajlamos személyek esetében, ami hátrányos lehet a megemelkedett görcshajlammal járó alkoholelvonás esetén.

A meprobamát esetében elvégzett számos, franciaországi biztonságossági és hatásossági értékelést és farmakovigilanciái elemzést követően az illetékes francia hatóság (Afssaps) kockázatminimalizáló intézkedéseket vezetett be a meprobamát beazonosított kockázatainak csökkentése érdekében, és nemzeti farmakovigilanciái elemzéseket indított az intézkedések hatásának értékelése céljából. A spontán jelentésekből származó adatokra vonatkozóan a közelmúltban a Lille-i CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance, regionális farmakovigilanciái központ*) által végzett és 2011-ben véglegesített két, farmakovigilanciái elemzés a foganatosított kockázatminimalizáló intézkedésekkel kapcsolatban semmilyen jelentős hatást nem azonosított be, és a készítmények előnyeire vonatkozó klinikai adatok hiányát rögzítette. Emellett az Afssaps-t különösen aggasztották az idős betegek körében jelentkező nemkívánatos események. Az Afssaps ezért a meprobamátot tartalmazó készítmények előny-kockázat profilját kedvezőtlennek minősítette, és 2011. július 25-én értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget (EMA) és az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP) arról, hogy fel kívánja függeszteni a szájon át alkalmazandó, meprobamátot tartalmazó gyógyszerkészítmények franciaországi forgalomba hozatali engedélyét, 2012. januári hatállyal. Ennek eredményeképp a 2011/83/EK irányelv 107. cikke értelmében automatikus eljárás indult európai szinten a szájon át alkalmazandó, meprobamátot tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozóan.

A biztonságosságra vonatkozó megbeszélés

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, rendelkezésre álló adatokat, de úgy ítélte meg, hogy e korlátozott adatok elégtelenek voltak a meprobamát biztonságosságának és a kapcsolódó kockázatok bejósolhatóságának megállapításához. Ezért a meprobamát biztonságossági profiljának, főként a nemkívánatos neurológiai és pszichiátriai események felmérése érdekében, beleértve a normál felhasználás melletti farmakodependenciát és súlyos elvonási tüneteket, különösen az idősek körében, a CHMP áttekintette a meprobamát biztonságossági adataira vonatkozóan a Lille-i CRPV által végzett két farmakovigilanciái elemzés adatait, amelyek az Afssaps az érintett termékek forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztésére vonatkozó döntésének alapját képezték. Az első elemzés a kizárólag meprobamátot tartalmazó, az alkoholfüggő személyek elvonásának 1-3 hétig, de legfeljebb 12 hétig való támogatására javasolt termékek áttekintésére korlátozódott. Ez az elemzés a 2009-ben hozott kockázatminimalizáló intézkedéseknek (az indikációk szűkítése, a kizsérelés méretének csökkentése és egy, az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kiadása) a termékek kockázati profiljára gyakorolt hatását mérte fel. A vizsgált időszak 2009. júliustól 2011. márciusig tartott, és az eredményeket a 2006. májustól 2009. júliusig tartó időszak adataival vetették össze. A második elemzés a meprobamátot aceprometazinnal kombinációban tartalmazó, eseti álmatlanság kezelésére 2-5 napos kezelési időszakra javasolt termékeket tekintette át. Ezen elemzés a kockázatminimalizáló intézkedéseknek (az indikációk szűkítése, az adagolás szigorítása, valamint a kizsérelés méretének csökkentése) a termék kockázati profiljára gyakorolt hatását mérte fel. A vizsgált időszak 2005. október 1-től 2010. szeptember 30-ig tartott.

A kizárólag meprobamátot tartalmazó termékek esetében, az első, Lille-i CPRV elemzés 119 orvosilag igazolt esetet azonosított be a kockázatminimalizáló intézkedések bevezetését követően, amely adat hasonló a bevezetés előtt tapasztaltnak annak ellenére, hogy az eladási adatok alapján feltehetően csökkent a betegek expozíciója. A vizsgálati időszak alatt a fő, jelentett nemkívánatos események általában az idegrendszeri betegségek és tünetek (29%) és az eljárással összefüggő sérülések/mérgezések és szövődmények (12%) szervrendszer osztályokba (SOC) tartoztak. Az egyéb, gyakori SOC-k a pszichiátriai kórképek, a bőr és a bőr alatti kötőszövet betegségei és tünetei valamint a vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek voltak (6-9% mindhárom osztály esetében). Az észlelt leggyakoribb súlyos nemkívánatos események a kóma (11 eset), a tudatzavarok (16 eset), a zavart állapotok (15 eset) és a mérgezések (33 eset, beleértve a szándékos, véletlen és nem meghatározott eseteket is) voltak. Hat esetben jelentettek inhalációs pneumopátiát, míg 3 esetben addikciót/elvonást. A CHMP észrevételezte, hogy az idős betegek arányának a jelenlegi vizsgálati időszak alatt 10%-os csökkenése ellenére továbbra is az idős betegek képezték a fő érintett csoportot (a betegek 40%-a volt 65 éves kor feletti, míg 32%-a 75 éves kor feletti). Véletlen túladagolást (a javasoltnál nagyobb dózis több napon át) a betegek 9%-ánál észleltek. A CHMP véleménye szerint az egészségügyi ellátási adatbázisból nyert, felhasználásra vonatkozó adatok a meprobamát tartós használatát mutatták, amely alapján beazonosították a farmakodependencia kockázatát. Ezt azon elemzés is alátámasztotta, amely 9 addikciós/elvonásos esetet azonosított be a vizsgálat ideje alatt (3 súlyos és 6 nem súlyos eset). Hét halálos kimenetelű, a meprobamáttal összefüggő esetet jelentettek a vizsgálat ideje alatt (beleértve a 2 túladagolást is). Ez az adat hasonló azon 15 halálos esethez (beleértve a 7 túladagolást is), amelyeket a 2006. május és 2009. július közötti időszakban rögzítettek. Végül a CHMP egy nem halálos kimenetelű kómát is figyelembe vett, amely súlyos májelégtelenséget követően alakult ki egy cirrózisban szenvedő betegnél. A CHMP véleménye szerint az alkoholelvonás miatt kezelt betegek esetében fennáll a súlyos nemkívánatos reakciók kockázata, mivel a máj érintettsége valószínűsíthető a legtöbb, krónikus alkoholproblémákban szenvedő betegnél.

A meprobamát/aceprometazin kombinációs termékek esetében a második Lille-i CPRV elemzés 365 orvosilag igazolt esetet azonosított be a vizsgálat ideje alatt, amelyből 277 (76%) esetet súlyosként jelentettek (ez 894 nemkívánatos eseménynek felel meg), míg 88 esetet rögzítettek nem súlyos esetként (ami 153 nemkívánatos eseménynek felel meg). Összehasonlításként 308 súlyos és nem súlyos jelentést rögzítettek a 2001-től 2006-ig tartó időszak alatt. Az elemzés megállapította, hogy a meprobamát/aceprometazin jelentési aránya nem csökkent a kockázatminimalizáló intézkedések bevezetését követően. A vizsgálati időszak alatt a jelentkező fő nemkívánatos események általában az idegrendszeri betegségek és tünetek (34%), az eljárással összefüggő sérülések/mérgezések és szövődmények (8%) és az általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók (8%) szervrendszer osztályokba (SOC) tartoztak. A leggyakrabban észlelt súlyos nemkívánatos esemény a kóma volt (75 eset). Jelentettek továbbá tudatzavarokat (36 eset), eleséseket (30 eset), hipotóniát (26 eset) valamint zavartságot és dezorientációt (20 eset). A vizsgálat ideje alatt 30 halálos esetet rögzítettek, amelyek közül 27 állt összefüggésben pszichotróp szerek használatával és 20 esetet túladagolásként rögzítettek. Hét kóma volt halálos kimenetelű. A meprobamát/aceprometazin használattal való összefüggést lehetségesnek minősítették minden esetben. A CHMP aggodalmát fejezte ki a farmakodependencia beazonosított kockázata miatt, beleértve a normál alkalmazás eseteit is, amit a farmakodependencia és elvonási tünetek 17, jelentett esete támaszt alá (13 súlyos és 14 nem súlyos). A súlyos elvonási tünetek kockázatát szóbeli magyarázatában a forgalomba hozatali engedély jogosultja is elismerte. Az összes eset közül 22% érintett 65 éves kor feletti, míg 13% 75 éves kor feletti betegeket. Annak ellenére, hogy a CHMP az idős betegek számának kismértékű csökkenését állapította meg, kifejezte aggodalmát az idős betegek magas aránya miatt a terméket alkalmazó betegek esetében. A CHMP véleménye szerint a beazonosított kockázatok a bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések ellenére továbbra is fennállnak, főként a 65 éves kor feletti betegek esetében, akiknél magas az elesések és a zavartság kockázata.

Összességében a CHMP figyelembe vette a két francia farmakovigilancia elemzésben beazonosított 52 halálos esetet (beleértve 30 túladagolást is), amelyeknél a meprobamáttal való összefüggést lehetségesnek minősítették. A CHMP elismerte továbbá az együttes gyógyszerelés miatti lehetséges zavaró hatásokat, mivel a legtöbb esetben a betegek egyéb gyógyszert is kaptak, főként pszichotróp gyógyszereket. Ennek ellenére a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a meprobamát esetében az együttes gyógyszerelés az interakciók miatt megnövelhette a nemkívánatos események kockázatát, és emiatt nem zárható ki, hogy a meprobamát hozzájárult e hatásokhoz. Ez különösen aggasztó az idős populációban.

A CHMP áttekintette továbbá az Eudravigilance adatbázisba továbbított spontán esetek jelentéseit, és 18 véletlen túladagolós esetet azonosított be, amelyek közül 17 halálos volt. Miután megállapította, hogy a meprobamát viszonylag szűk terápiás tartománnyal és meredek dózis-válasz görbével

rendelkezik, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a véletlen túladagolás a meprobamát esetében súlyos kockázatnak számít. Ugyanazon Eudravigilance adatbázis alapján a CHMP 11 esetet azonosított elvonási tünettel, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. A CHMP ebből kifolyólag megállapította, hogy a meprobamát tartós használatot követően farmakodependencia-potenciállal rendelkezik, amely súlyos, akár halálos kimenetelű elvonási tünetek kialakulási kockázatát eredményezi. Végül a CHMP figyelembe vett egy 2002-ben Kovács és munkatársai által publikált klinikai epidemiológiai vizsgálatot, amelyben 25 véletlen túladagolós esetet jelentettek a meprobamát használat során.

Kockázatminimalizáló intézkedések

A CHMP megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély legtöbb jogosultja válaszában kifejezte, hogy szerintük a termék előny-kockázat profilja kedvező, és a rutin farmakovigilanciái tevékenység elegendő a felmerült, biztonságossággal kapcsolatos aggályok tisztázására. Következésképpen, nem tartották szükségesnek a további kockázatminimalizáló intézkedések bevezetését. A forgalomba hozatali engedély néhány jogosultja kisebb módosításokat javasolt azonban a termékismertetőben, különös tekintettel a kezelés időtartamára vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély egyik jogosultja javasolta továbbá, hogy a kezelési időtartamra vonatkozó, Franciaországban már hatályos korlátozás mellett, a szándékos túladagolások csökkentésének egyedüli módja az lenne, ha a termék alkalmazását kizárólag kórházi felhasználásra korlátoznák. A forgalomba hozatali engedély egyik jogosultja szerint a meprobamát előny-kockázat profilja kedvezőtlen alkoholelvonási indikációban, és javasolta ezen indikáció eltávolítását azon országokban, ahol ez a javallatok részét képezi. A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak javaslatait, de ezeket nem tartotta elegendőnek a meprobamát beazonosított kockázatainak csökkentéséhez. Nevezetesen, a kizárólag kórházi alkalmazásra való korlátozást az indikációk jellegéből és a kezelés időtartamából kifolyólag nem tekintette megvalósíthatónak.

A CHMP figyelembe vette továbbá a Franciaországban végzett két, a meprobamát és a meprobamát/aceprometazin esetében bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések hatását elemző farmakovigilancia vizsgálatot, amelyek eredménye szerint az intézkedések nem jártak a meprobamáttal összefüggő nemkívánatos hatások incidenciájának sem szignifikáns mértékű, sem elégséges csökkenésével, beleértve a normál felhasználás eseteit is. Különösen az idős személyek esetében való alkalmazás maradt jelentős mértékű. Az intézkedések a farmakodependencia és a súlyos elvonási tünetek kockázatának leküzdésében is elégtelennek bizonyultak. Összefoglalva, a CHMP véleménye szerint nem sikerült olyan kockázatminimalizáló intézkedéseket beazonosítani, amelyek normál felhasználás mellett, megfelelő mértékben, klinikailag elfogadható szintre csökkentették volna a meprobamát alkalmazásával összefüggésben beazonosított kockázatokat.

A hatásosságra vonatkozó megbeszélés

A CHMP figyelembe vette, hogy a meprobamát hatásosságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok egyes indikációkban korlátozottak, míg más indikációkban hiányoznak. A meglévő adatok régiiek, és nem felelnek meg a jelenlegi módszertani követelményeknek. Összefoglalva, bár a hatásosság jórészt változatlan maradt a kezdeti forgalomba hozatali engedély megadása óta, a CHMP véleménye szerint a rendelkezésre álló adatok a meprobamáttal kapcsolatban csak igen korlátozott klinikai hatásosságot mutatnak a jóváhagyott indikációkban. A CHMP azt is figyelembe vette, hogy a szorongásos zavarokra, alkoholelvonásra és migrénre vonatkozó, orvosi gyakorlati iránymutatások nem ajánlják a meprobamátot.

Általános előny-kockázat értékelés

Összefoglalva elmondható, hogy a CHMP az összes, rendelkezésre álló adatot értékelte, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és a szóbeli magyarázat során előadott válaszokat is, valamint az országos szinten elvégzett, francia farmakovigilanciái értékeléseket.

A biztonságosság tekintetében a CHMP figyelembe vette, hogy a meprobamát használatával kapcsolatban normál felhasználás mellett is számos olyan, nemkívánatos neurológiai (kóma, eszméletvesztés) és pszichiátriai (farmakodependencia és elvonási tünetek) eseményt jelentettek, amelyek súlyosak és potenciálisan halálosak lehetnek. A betegek jelentős részét idősebb személyek teszik ki, és e populáció esetében az alkalmazás aggályos, különösen az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel való kölcsönhatások miatti nemkívánatos események megemelkedett kockázatát

figyelembe véve. A CHMP figyelembe vette, hogy a meprobamát terápiás indexe viszonylag szűk, dózis-válasz görbéje meredek, amit a rendelkezésre álló és számos, gyakran súlyos, halálesetekkel is járó, véletlen túladagolást beazonosító adatok alátámasztanak. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a véletlen túladagolás a meprobamáttal kapcsolatban súlyos kockázatot jelent. A CHMP megállapította továbbá, hogy a meprobamát tartós használatot követően farmakodependencia-potenciállal rendelkezik, amely súlyos, akár halálos kimenetelű elvonási tünetek kialakulási kockázatát eredményezi. Végül a CHMP véleménye szerint az alkoholelvonás miatt kezelt betegek esetében fennáll a csökkent májfunkció miatti, potenciális, súlyos nemkívánatos reakciók kockázata.

A kockázatminimalizáló intézkedések tekintetében a CHMP áttekintette a Franciaországban a meprobamát és a meprobamát/aceprometazin esetében bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések hatását elemző farmakovigilancia vizsgálatokat és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt, további, korlátozott kockázatminimalizáló intézkedéseket. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem azonosítható be olyan kockázatminimalizáló intézkedés, amely megfelelően, klinikailag elfogadható szintre csökkentené a meprobamát használatával összefüggő kockázatokat, különösen az idős betegek és a farmakodependencia kockázatának tekintetében.

Továbbá, bár a hatásosság jórészt változatlan maradt a kezdeti forgalomba hozatali engedély megadása óta, a CHMP véleménye szerint a rendelkezésre álló adatok a meprobamáttal kapcsolatban csak igen korlátozott klinikai hatásosságot mutatnak a jóváhagyott indikációkban.

Következésképp, figyelembe véve a meprobamát használatával normál felhasználás mellett is összefüggő súlyos nemkívánatos neurológiai és pszichiátriai eseményeket, a véletlen túladagolás és az elvonási tünetekkel összefüggő farmakodependencia kockázatát, a meprobamáttal kapcsolatos klinikai bizonyítékok rendkívül korlátozott voltát, valamint a bevezetett és javasolt kockázatminimalizáló intézkedések hatásosságának hiányát, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a szájon át alkalmazandó, meprobamátot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja normál felhasználás mellett nem kedvező. Az elvonási tünetek súlyos kockázatnak megfelelő figyelembe vételével a CHMP azt javasolta, hogy a meprobamát piacról való kivonására 15 hónap alatt kerüljön sor, így biztosítva a meprobamáttal kezelt betegek esetében a kezelés biztonságos leállítását vagy leváltását. Ezen időszak alatt tilos új beteg esetében meprobamát kezelést indítani.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság figyelembe vette, hogy a meprobamáttal kapcsolatban normál felhasználás mellett is számos olyan, nemkívánatos neurológiai és pszichiátriai eseményt jelentettek, amelyek súlyosak és potenciálisan halálosak lehetnek.
- A Bizottság aggodalmát fejezte ki az idős betegek magas aránya és a szer ezen populációban való alkalmazása kapcsán, különösen az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel való kölcsönhatások miatti nemkívánatos események megemelkedett kockázatát figyelembe véve.
- A Bizottság megállapította, hogy a meprobamát viszonylag szűk terápiás tartománnyal rendelkezik, ezért arra a következtetésre jutott, hogy a gyakran súlyos, potenciálisan halálos, véletlen túladagolás a meprobamát esetében súlyos kockázatnak számít.
- A CHMP megállapította, hogy a meprobamát normál felhasználás mellett farmakodependencia-potenciállal rendelkezik, következésképp a meprobamát alkalmazása súlyos elvonási tünetek kialakulási kockázatát is eredményezi.
- A CHMP véleménye szerint az alkoholelvonás miatt kezelt betegek esetében fennáll a csökkent májfunkció miatti, potenciális, súlyos nemkívánatos reakciók kockázata.
- A Franciaországban bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések hatásának és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt, további, korlátozott kockázatminimalizáló intézkedések értékelése alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem azonosítható be olyan kockázatminimalizáló intézkedés, amely megfelelően, klinikailag elfogadható szintre csökkentené a meprobamát használatával összefüggő kockázatokat.
- A CHMP véleménye szerint a rendelkezésre álló adatok a meprobamáttal kapcsolatban csak igen korlátozott klinikai hatásosságot mutatnak a jóváhagyott indikációkban.

- A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a meprobamátot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek esetén nem kedvező.

Következésképp a CHMP a Vélemény I. mellékletében felsorolt, meprobamátot tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta az Európai Bizottságnak az EU valamennyi érintett tagállamában, az Európai Bizottság döntésének meghozatalától számított 15 hónapos hatályba lépéssel, így biztosítva a meprobamáttal kezelt betegek esetében a kezelés biztonságos leállítását vagy leváltását. Ezen időszak alatt tilos új beteg esetében meprobamát kezelést indítani.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek meggyőző bizonyítékot szolgáltatni azon betegpopuláció beazonosítására, amely esetében a meprobamáttal összefüggő előnyök egyértelműen meghaladják a beazonosított kockázatokat (lásd a Vélemény III. mellékletét).