

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas pamatojums *EMA* skatījumā

Zinātniskie secinājumi

Iekšķīgi lietojamo meprobamātu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Meprobamāts ir karbamāta atvasinājums, kas darbojas kā centrālo nervu sistēmu nomācošs līdzeklis ar trauksmi mazinošu, sedatīvu un muskuļus atslābinošu iedarbību. Uzskata, ka meprobamātam ir salīdzinoši šaurs terapeitiskās darbības indekss ar stāvu devas-atbildes reakcijas līkni, kā rezultātā palielinās nejaušas pārdozēšanas risks ar nopietnām un potenciāli letālām nevēlamām blakusparādībām, tostarp komu, dziļu hipotensiju, hipotermiju, elpošanas apstāšanos un kardiogēnu šoku. Meprobamāts var izraisīt fizisku un psiholoģisku atkarību, kā arī potenciāli dzīvībai bīstamu abstinences sindromu ar delīriju pēkšņas lietošanas pārtraukšanas gadījumā, īpaši pēc ilgstošas lietošanas. Preparāta rakstura dēļ tā farmakoloģiskā ietekme ir līdzīga kā alkoholam un barbiturātiem, arī lietojot normālu devu un pie normāla ārstēšanas ilguma. Meprobamāta perorālās zāļu formas ir reģistrētas Eiropas Savienībā kā recepšu zāles. Tas ir pieejams atsevišķi vai fiksētās kombinācijās ar citām vielām. Visā Eiropā ir reģistrētas vairākas indikācijas, tostarp preparāts reģistrēts par palīg līdzekli alkohola lietošanas pārtraukšanai, trauksmes, muskuļu saspringuma, krampju un gribai pakļauto muskuļu spasticitātes ārstēšanai, simptomātiskai funkcionālu gremošanas traucējumu ārstēšanai, migrēnas lēkmju un periodiska bezmiega ārstēšanai. Meprobamāts var izraisīt ģeneralizētas toniski kloniskas lēkmes predisponētiem pacientiem, kas var būt trūkums, pārtraucot alkohola lietošanu, kad ir raksturīga palielināta nosliece uz krampjiem.

Pēc vairākiem Francijā veiktiem meprobamāta drošuma un efektivitātes pārskatiem un farmakoloģiskās uzraudzības analīzēm Francijas valsts kompetentā iestāde (*Afssaps*) īstenoja riska mazināšanas pasākumus, lai mazinātu konstatēto meprobamāta risku, un uzsāka valsts farmakoloģiskās uzraudzības analīzes, lai novērtētu šo pasākumu ietekmi. Divās *Lille CRPV* (*Centre régional de pharmacovigilance*) nesēn veiktās spontāno ziņojumu datu farmakoloģiskās uzraudzības analīzēs, kas pabeigtas 2011. gadā, nekonstatēja nozīmīgu īstenoto riska mazināšanas pasākumu ietekmi un atzīmēja, ka trūkst klīnisko datu par šo zāļu sniegto ieguvumu. Turklāt *Afssaps* izteica īpašas bažas par nevēlamām blakusparādībām gados vecākiem cilvēkiem. Tādēļ *Afssaps* uzskatīja, ka meprobamātu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir nelabvēlīga un 2011. gada 25. jūlijā informēja Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) un Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) par savu nolūku ar 2012. gada janvāri pārtraukt Francijā iekšķīgi lietojamām meprobamātu saturošām zālēm izsniegto reģistrācijas apliecību darbību. Līdz ar to iekšķīgi lietojamām meprobamātu saturošām zālēm Eiropas līmenī automātiski tika uzsākta procedūra saskaņā ar Direktīvas 2011/83/EK 107. pantu.

Drošuma apspriešana

CHMP pārskatīja pieejamos reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, bet uzskatīja, ka šie ierobežotie dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par meprobamāta drošumu un ar to saistītā riska paredzamību. Tādēļ, lai novērtētu meprobamāta drošuma īpašības, galvenokārt neiroloģiskās un psihiskās nevēlamās blakusparādības, arī atkarību no zālēm un nopietnus lietošanas pārtraukšanas simptomus normālos lietošanas apstākļos, īpaši gados vecākiem cilvēkiem, *CHMP* pārskatīja divu *Lille CRPV* veiktu meprobamāta drošuma datu farmakoloģiskās uzraudzības analīžu rezultātus, uz kuriem pamatojās *Afssaps* lēmums pārtraukt šī preparāta reģistrācijas apliecību darbību. Pirmajā analīzē pārskatīja tikai meprobamātu saturošus preparātus, kas indicēti kā palīg līdzeklis alkohola lietošanas pārtraukšanai alkoholisma pacientiem, kad ārstēšanas ilgums ir 1–3 nedēļas, bet ne vairāk kā 12 nedēļas. Šajā analīzē vērtēja ietekmi, kāda ir 2009. gadā īstenotajiem riska mazināšanas pasākumiem (indikāciju ierobežošana, iepakojuma lieluma samazināšana un vēstules veselības aprūpes speciālistam izplatīšana) uz iespējamo zāļu radīto risku. Definēja, ka pētījuma periods ietver laiku no 2009. gada jūlija līdz 2011. gada martam, un iegūtos datus salīdzināja ar datiem, kas iegūti par laiku no 2006. gada maija līdz 2009. gada jūlijam. Otrā analīzē pārskatīja kombinētu preparātu, kas satur meprobamātu kopā ar aceprometazīnu, kas indicēts periodiska bezmiega ārstēšanai, kad ārstēšanas ilgums ir 2–5 dienas. Šajā analīzē vērtēja ietekmi, kāda ir īstenotajiem riska mazināšanas pasākumiem (indikācijas un devas ierobežošana, kā arī iepakojuma lieluma samazināšana) uz šo zāļu izraisīto risku. Pētījuma periods bija definēts kā laiks no 2005. gada 1. oktobra līdz 2010. gada 30. septembrim.

Attiecībā uz tikai meprobamātu saturošiem preparātiem pirmajā *Lille CRPV* analīzē konstatēja 119 medicīniski apstiprinātus gadījumus pēc riska mazināšanas pasākumu īstenošanas, kas bija līdzīgs skaits kā periodā pirms šo pasākumu īstenošanas, neraugoties uz to, ka pēc pārdošanas datiem tika uzskatīts, ka preparāta iedarbībai pakļauto pacientu skaits ir samazinājies. Otrā pētījuma periodā

galvenās novērotās nevēlamās blakusparādības parasti bija pieskaitāmas orgānu sistēmu grupām (SOC) nervu sistēmas traucējumi (29 %) un ar procedūru saistīti bojājumi/intoksikācija un komplikācijas (12 %). Citas bieži novērotas blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu grupām bija psihiski traucējumi, ādas un zemādas audu bojājumi, asinsrades un limfātiskās sistēmas traucējumi (katra pa 6–9 %). Biežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija koma (11 gadījumi), samaņas traucējumi (16 gadījumi), apjukums (15 gadījumi) un intoksikācija (33 gadījumi, arī tīša, nejauša vai nekonkretizēta). Ziņots par sešiem inhalācijas pneimopātijas gadījumiem un trīs pierašanas/lietošanas pārtraukšanas gadījumiem. CHMP ņēma vērā, ka, neraugoties uz gados vecāku pacientu daļas samazināšanos par 10 % šajā pētījuma periodā, gados vecākie cilvēki aizvien bija galvenā skartā vecuma grupa (40 % pacientu pēc 65 gadu vecuma un 32 % pacientu pēc 75 gadu vecuma). Nejauša pārdozēšana (vairākas dienas lietotas lielākas devas par ieteiktajām) novērotas 9 % pacientu. CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz datiem par izmantošanu no sūdzību datu bāzes, kas norāda uz ilgstošu meprobamāta lietošanu, rezultāti liecina par atkarības risku no zālēm. To apstiprināja analīze, kurā konstatēja deviņus pierašanas/lietošanas pārtraukšanas gadījumus pētījuma periodā (trīs nopietni gadījumi un seši mazāk būtiski gadījumi). Pētījuma periodā ziņots par septiņiem ar meprobamātu saistītiem nāves gadījumiem (tostarp divi pārdozēšanas dēļ). Tas ir salīdzināms ar 15 nāves gadījumiem (tostarp septiņiem gadījumiem pārdozēšanas dēļ), kas reģistrēti laikā no 2006. gada maija līdz 2009. gada jūlijam. CHMP ņēma vērā arī neletālas komas gadījumu cirozes pacientam pēc smagas aknu mazspējas. CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā, ka lielākajai daļai pacientu ar hronisku alkoholismu ir iespējami aknu darbības traucējumi, pacientiem, kam preparāts tiek lietots alkohola lietošanas pārtraukšanas gadījumā, ir nopietnu blakusparādību risks.

Attiecībā uz meprobamāta/aceprometazīna kombinētiem preparātiem otrā *Lille CPRV* analīzē pētījuma periodā konstatēja 365 medicīniski apstiprinātus gadījumus, no kuriem 277 (76 %) reģistrēja kā nopietnus (atbilst 894 nevēlamām blakusparādībām), bet 88 – kā mazāk būtiskus (atbilst 153 nevēlamām blakusparādībām). Salīdzinājumam laika periodā no 2001. līdz 2006. gadam ziņots par 308 nopietniem un mazāk būtiskiem gadījumiem. Analīzes rezultātā secināja, ka ziņošanas biežums meprobamāta/aceprometazīnam pēc riska mazināšanas pasākumu īstenošanas nav mazinājies. Pētījuma periodā galvenās nevēlamās blakusparādības parasti radās orgānu sistēmu grupās nervu sistēmas traucējumi (34 %), ar procedūru saistīti bojājumi/intoksikācija un komplikācijas (8 %) un vispārēji traucējumi (8 %). Visbiežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija komas (75 gadījumi). Saņemti arī ziņojumi par samaņas traucējumiem (36 gadījumi), kritieniem (30 gadījumi), hipotensiju (26 gadījumi), apjukumu un dezorientāciju (20 gadījumi). Pētījuma periodā reģistrēti 30 letāli gadījumi, no kuriem 27 bija saistīti ar psihotropu līdzekļu lietošanu, bet 20 reģistrēti kā pārdozēšanas gadījumi. Septiņos gadījumos koma beidzās letāli. Visos gadījumos saistību ar meprobamāta/aceprometazīna lietošanu uzskatīja par iespējamu. CHMP izteica bažas par konstatēto zāļu atkarības risku, arī par gadījumiem normālas lietošanas apstākļos, par ko liecina 17 ziņojumi par atkarības gadījumiem no zālēm un zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītiem simptomiem (13 nopietni un četri mazāk būtiski gadījumi). Nopietnu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu simptomu risku atzina arī reģistrācijas apliecības īpašnieks mutiskās skaidrojumu sniegšanas laikā. Kopumā par 65 gadiem vecāki pacienti ziņojumos bija iekļauti 22 % gadījumu un 75 gadus veci un vecāki pacienti – 13 % gadījumu. Lai gan CHMP ņēma vērā nelielo gados vecāku pacientu skaita samazināšanos, tā izteica bažas par lielo gados vecāko pacientu daļu starp šo zāļu lietotājiem. CHMP uzskatīja, ka konstatētais risks saglabājas, neraugoties uz īstenojamiem riska mazināšanas pasākumiem, jo īpaši pacientiem pēc 65 gadu vecuma, kuriem ir liels kritienu un apjukuma risks.

Apkopojot CHMP ņēma vērā 52 divās Francijā veiktās farmakoloģiskās uzraudzības analīzēs konstatētos nāves gadījumus (arī 30 pārdozēšanas gadījumus), kurus uzskatīja par iespējami saistītiem ar meprobamāta lietošanu. CHMP arī atzina iespējamo vienlaikus lietoto zāļu ietekmi, jo pacienti gandrīz visos gadījumos saņēma arī citas, īpaši psihotropas zāles. Tomēr CHMP uzskatīja, ka, lietojot meprobamātu, var būt palielināts nevēlamo blakusparādību risks mijiedarbības dēļ un tādēļ nevar izslēgt, ka veicinoša nozīme ir bijusi arī meprobamātam. Tas īpaši jāņem vērā gados vecākiem cilvēkiem.

CHMP pārskatīja arī spontānos gadījumu ziņojumus, kas iesniegti *Eudravigilance* datu bāzē un konstatēja 18 nejaušas pārdozēšanas gadījumus, no kuriem 17 beidzās letāli. Ņemot vērā, ka meprobamātam ir salīdzinoši šaurs terapeitiskais indekss un stāva devas-atbildes reakcijas līkne, CHMP secināja, ka nejauša pārdozēšana ir nopietns risks meprobamāta lietošanas gadījumā. Pamatojoties uz to pašu *Eudravigilance* datu bāzi, CHMP konstatēja arī 11 gadījumus, kad radušies zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi, vienā gadījumā izraisot nāves iestāšanos. Tādēļ CHMP secināja, ka meprobamāts pēc ilgstošas lietošanas var izraisīt atkarību no zālēm, radot nopietnu un iespējami letālu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu simptomu risku. CHMP ņēma vērā arī *Kovacs* un līdzstrādnieku 2002. gadā veikto epidemioloģisko pētījumu, kurā ziņots par 25 nejaušas meprobamāta pārdozēšanas gadījumiem.

Riska mazināšanas pasākumi

CHMP ņēma vērā, ka lielākā daļa reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildēja, ka viņi savu zāļu ieguvumu un riska attiecību uzskata par pozitīvu un ka parasti farmakoloģiskās uzraudzības pasākumi ir pietiekami, lai novērstu konstatētās bažas par zāļu drošumu. Līdz ar to viņi uzskatīja, ka papildu riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami. Tomēr daži reģistrācijas apliecības īpašnieki ierosināja veikt nelielus grozījumus zāļu aprakstā, īpaši attiecībā par ārstēšanas ilgumu. Viens reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica, ka papildus ārstēšanas ilguma ierobežojumam, kas jau ir ieviests Francijā, vienīgais veids, kā mazināt tīšas pārdozēšanas gadījumu skaitu, ir ierobežot šo zāļu lietošanu un izmantot tās tikai slimnīcās. Viens reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka meprobamāta ieguvumu un riska attiecība alkohola lietošanas pārtraukšanas indikācijas gadījumā ir negatīva un ieteica atsaukt šo indikāciju valstīs, kurās tā ir reģistrēta. *CHMP* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinājumus, bet uzskatīja, ka tie nav pietiekami, lai samazinātu konstatēto meprobamāta risku. Ņemot vērā indikāciju veidu un ārstēšanas ilgumu, īpaši ierobežojumu lietot zāles tikai slimnīcās uzskatīja par nepraktisku.

CHMP ņēma vērā arī farmakoloģiskās uzraudzības analīzes par Francijā īstenoto meprobamāta un meprobamāta/aceprometazīna riska mazināšanas pasākumu ietekmi, kas neizraisīja ne nozīmīgu, ne pietiekamu ar meprobamātu saistīto blakusparādību sastopamības samazināšanos arī normālos lietošanas apstākļos. Īpaši apšaubāma šķita lietošana gados vecākiem cilvēkiem. Pasākumi arī bija nepietiekami, lai mazinātu atkarības risku no zālēm un nopietnu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomu risku. *CHMP* uzskatīja, ka nav atklāti riska mazināšanas pasākumi, kas atbilstoši mazinātu ar meprobamātu saistīto risku līdz klīniski pieņemamam līmenim normālos lietošanas apstākļos.

Efektivitātes apspriešana

CHMP ņēma vērā, ka pieejamie dati par meprobamāta efektivitāti dažu indikāciju gadījumā ir ierobežoti un citu indikāciju gadījumā nav pieejami. Esošie dati ir veci un neatbilst spēkā esošajām metodoloģiskajām prasībām. Lai gan efektivitāte kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatā nav mainījusies, *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie dati liecina tikai par ļoti ierobežotu meprobamāta klīnisko efektivitāti apstiprināto indikāciju gadījumā. *CHMP* arī ņēma vērā, ka pieejamās medicīniskās prakses vadlīnijas par trauksmes ārstēšanu, alkohola lietošanas pārtraukšanu un migrēnas ārstēšanu neiesaka izmantot meprobamātu.

Vispārējs ieguvumu un riska novērtējums

CHMP novērtēja pieejamo datu kopumu, tostarp arī reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstveidā un mutiskās skaidrošanas laikā sniegtās atbildes, kā arī Francijā valsts līmenī veiktos farmakoloģiskās uzraudzības novērtējumus.

Attiecībā uz drošumu *CHMP* uzskatīja, ka, lietojot meprobamātu, arī normālos lietošanas apstākļos, ziņots par vairākām nopietnām neiroloģiskām (koma, samaņas zudums) un psihiskām (atkarība no zālēm un zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi) nevēlamām blakusparādībām, kas var būt nopietnas un izraisīt nāves iestāšanos. Gados vecāki pacienti veido nozīmīgu pacientu daļu, un zāļu lietošana šajā populācijā ir apšaubāma, īpaši ņemot vērā palielināto nevēlamo blakusparādību risku mijiedarbības dēļ ar vienlaikus lietotām zālēm. *CHMP* ņēma vērā, ka meprobamātam ir salīdzinoši šaurs terapeitiskais indekss un stāva devas-atbildes reakcijas līkne, ko apliecina pieejamie dati, kas liecina par nejaušas pārdozēšanas gadījumiem, kas nereti ir nopietni un izraisa arī nāves iestāšanos. Tādēļ *CHMP* secināja, ka nejauša pārdozēšana ir nopietns risks, lietojot meprobamātu. *CHMP* uzskatīja, ka meprobamāts pēc ilgstošas lietošanas var izraisīt atkarību no zālēm, radot nopietnu un iespējami letālu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu simptomu risku. *CHMP* uzskatīja, ka pacientiem, kam šīs zāles tiek lietotas, pārtraucot alkohola lietošanu, ir iespējami nopietni blakusparādību risks aknu darbības traucējumu dēļ.

Attiecībā uz riska mazināšanas pasākumiem *CHMP* pārskatīja farmakoloģiskās uzraudzības analīzes par Francijā īstenoto meprobamāta un meprobamāta/aceprometazīna riska mazināšanas pasākumu ietekmi un ierobežotos reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātos papildu riska mazināšanas pasākumus. *CHMP* secināja, ka nav atklāti riska mazināšanas pasākumi, kas pietiekami mazinātu ar meprobamātu lietošanu saistīto risku līdz klīniski pieņemamam līmenim, jo īpaši attiecībā uz gados vecākiem pacientiem un atkarību no zālēm.

Lai gan efektivitāte kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatā nav mainījusies, *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie dati liecina tikai par ļoti ierobežotu meprobamāta klīnisko efektivitāti apstiprināto indikāciju gadījumā.

Ņemot vērā nopietnās ar meprobamāta lietošanu saistītās neiroloģiskās un psihiskās nevēlamās blakusparādības arī normālos lietošanas apstākļos, nejaušas pārdozēšanas risku un atkarību no zālēm saistībā ar zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītiem simptomiem, ļoti ierobežotos meprobamāta klīniskos pierādījumus un īstenoto un ierosināto riska mazināšanas pasākumu neefektivitāti, *CHMP* uzskatīja, ka iekšķīgi lietojamo meprobamātu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos nav pozitīva. Ņemot vērā apsvērumus par nopietnu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu simptomu risku, *CHMP* ieteica meprobamāta atsaukšanu no tirgus īstenot 15 mēnešu laikā, lai nodrošinātu drošu ārstēšanas pabeigšanu vai terapijas maiņu pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar meprobamātu. Šajā periodā nedrīkst sākt jaunu pacientu ārstēšanu ar meprobamātu.

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas pamatojums

Tā kā

- Komiteja uzskatīja, ka, lietojot meprobamātu, arī normālos lietošanas apstākļos, ir ziņots par vairākām neiroloģiskām un psihiskām nevēlamām blakusparādībām, kas var būt nopietnas un izraisīt nāves iestāšanos;
- Komiteja izteica bažas par ievērojamo gados vecāko pacientu daļu un par zāļu lietošanu šajā populācijā, īpaši ņemot vērā palielināto nevēlamo blakusparādību risku mijiedarbības dēļ ar vienlaikus lietotām zālēm;
- Komiteja ņēma vērā, ka meprobamātam ir salīdzinoši šaurs terapeitiskais indekss un tādēļ uzskatīja, ka nejauša pārdozēšana, kas nereti ir nopietna un var beigties letāli, ir nopietns risks, lietojot meprobamātu;
- *CHMP* uzskatīja, ka meprobamāts var izraisīt atkarību no zālēm normālos lietošanas apstākļos un tā rezultātā tas ir saistīts arī ar nopietnu zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu simptomu risku;
- *CHMP* uzskata, ka pacientiem, kuriem šīs zāles tiek lietotas, pārtraucot alkohola lietošanu, ir iespējami nopietnu blakusparādību risks aknu darbības traucējumu dēļ;
- pamatojoties uz Francijā īstenoto riska mazināšanas pasākumu ietekmes novērtējumu un ierobežotiem reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātiem papildu riska mazināšanas pasākumiem, *CHMP* uzskatīja, ka nav pieejami riska mazināšanas pasākumi, kas varētu atbilstoši mazināt ar meprobamāta lietošanu saistīto risku līdz klīniski pieņemama līmenim;
- *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie dati liecina tikai par ļoti ierobežotu meprobamāta klīnisko efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā;
- tādēļ *CHMP* secināja, ka iekšķīgi lietojamo meprobamātu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

CHMP ieteica Eiropas Komisijai apturēt Atzinuma I pielikumā minēto meprobamātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības visās iesaistītajās Eiropas Savienības dalībvalstīs 15 mēnešu laikā pēc lēmuma pieņemšanas Eiropas Komisijā, lai nodrošinātu drošu ārstēšanas pabeigšanu vai terapijas maiņu pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar meprobamātu. Šajā periodā nedrīkst sākt jaunu pacientu ārstēšanu ar meprobamātu.

Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāiesniedz viennozīmīgi dati, lai noteiktu pacientu populāciju, kurai meprobamāta sniegtie ieguvumi pārliecinoši pārsniedz konstatēto risku (skatīt Atzinuma III pielikumu).