

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen, opgesteld door het EMA**

## Wetenschappelijke conclusies

### Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van meprobamaat-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik (zie bijlage I)

Meprobamaat is een carbamaatderivaat dat een onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel heeft, met een angstverminderende, sederende en spierrelaxerende werking. Meprobamaat wordt als een middel met een relatief smalle therapeutische breedte beschouwd en heeft een steile dosis-responscurve, waardoor er een verhoogde kans op onbedoelde overdosering bestaat met ernstige en potentieel dodelijke bijwerkingen, waaronder coma, diepe hypotensie, hypothermie, ademstilstand en cardiogene shock. Meprobamaat kan lichamelijke en psychische afhankelijkheid veroorzaken en bij abrupte onthouding een potentieel levensbedreigend abstinentiesyndroom met delirium, vooral na langdurig gebruik, waarbij de farmacologische effecten vanwege de aard van het middel overeenkomen met die van alcohol and barbituraten, ook binnen de normale dosering en behandelingsduur. Orale formuleringen van meprobamaat zijn in de EU geregistreerd als 'uitsluitend recept'-geneesmiddelen. Meprobamaat is als enkelvoudig product verkrijgbaar en in de vorm van vaste combinaties met andere stoffen. Verspreid over Europa is een aantal indicaties goedgekeurd: hulpmiddel bij stoppen met alcohol; behandelingen van angsttoestanden; behandeling van gespannen spieren en krampen of spasmen van willekeurige spieren; symptomatische behandeling van functionele stoornissen van het spijsverteringsstelsel; behandeling van migraineaanvallen en behandeling van incidentele slapeloosheid. Meprobamaat kan bij gepredisponeerde personen tot gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen leiden. Dit kan een nadeel zijn tijdens het stoppen met alcohol, omdat deze situatie door een grotere vatbaarheid voor convulsies wordt gekenmerkt.

Na een aantal nationale veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen en farmacovigilantie-analyses van meprobamaat in Frankrijk implementeerde de nationaal bevoegde autoriteit van dit land (Afssaps) risicominimaliserende maatregelen om de vastgestelde risico's van meprobamaat te verminderen en werd met nationale farmacovigilantie-analyses begonnen om het effect van deze maatregelen te beoordelen. In twee recente farmacovigilantie-analyses van gegevens van spontane meldingen, die door het *Centre régional de pharmacovigilance* (CRPV) in Lille werden verricht en in 2011 werden afgerond, kon geen relevant effect van de geïmplementeerde risicominimaliserende maatregelen worden vastgesteld en werd een gebrek aan klinische gegevens over het voordeel van deze geneesmiddelen geconstateerd. Daarnaast maakte het Afssaps zich vooral zorgen over de bijwerkingen bij oudere patiënten. Het Afssaps was dan ook van mening dat de baten-risicoverhouding van meprobamaat-bevattende producten negatief was en stelde het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) en het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) op 25 juli in kennis van haar voornemen om de Franse vergunningen voor het in de handel brengen van orale geneesmiddelen die meprobamaat bevatten met ingang van januari 2012 te schorsen. Als gevolg hiervan werd op Europees niveau automatisch een procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2011/83/EG gestart voor meprobamaat-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik.

### Bespreking van de veiligheid

Het CHMP bekeek de beschikbare gegevens die door de houders van de handelvergunningen waren ingediend, maar was van mening dat deze weinige gegevens ontoereikend waren om een besluit te kunnen nemen over de veiligheid van meprobamaat en de voorspelbaarheid van risico's die met meprobamaat verband houden. Om het veiligheidsprofiel van meprobamaat te beoordelen (hoofdzakelijk bestaande uit neurologische en psychiatrische bijwerkingen, inclusief farmacologische afhankelijkheid en ernstige onttrekkingsverschijnselen onder normale gebruiksomstandigheden, vooral bij ouderen) bestudeerde het CHMP daarom de gegevens van de twee farmacovigilantie-analyses van veiligheidsdata over meprobamaat, die door het CRPV in Lille waren verricht en die de basis vormden voor de beslissing van het Afssaps om de vergunningen voor het in de handel brengen van de betrokken geneesmiddelen in te trekken. In de eerste analyse werden producten met enkel meprobamaat beoordeeld, die waren geïndiceerd als hulpmiddel voor alcoholafhankelijke personen om met drinken te stoppen, met een behandelingsduur van 1 tot 3 weken en een maximum van 12 weken. In deze analyse werd gekeken naar het effect van de implementatie van de risicominimaliserende maatregelen van 2009 (restrictie van de indicaties, verkleining van de verpakkingsgrootte en verzending van een *Direct Healthcare Professional Communication* [DHPC]) op het risicoprofiel. De onderzoeksperiode was gedefinieerd als de periode van juli 2009 tot maart 2011 en de gegevens van deze periode werden vergeleken met die van de periode van mei 2006 tot juli 2009. In de tweede analyse werd een combinatiemiddel beoordeeld dat meprobamaat en aceprometazine bevatte en was

geïndiceerd voor de behandeling van incidentele slapeloosheid, met een behandelingsduur van 2 tot 5 dagen. In deze analyse werd gekeken naar het effect van de implementatie van de risicominimaliserende maatregelen (restrictie van de indicatie en dosering, en verkleining van de verpakkingsgrootte) op het risicoprofiel. De onderzoeksperiode was gedefinieerd als de periode van 1 oktober 2005 tot 30 september 2010.

Wat de geneesmiddelen met enkel meprobamaat betreft werden in de eerste analyse van het CPRV in Lille 119 medisch bevestigde gevallen vastgesteld na de implementatie van de risicominimaliserende gevallen. Dit kwam overeen met de gegevens van de periode vóór de implementatie, ondanks het feit dat de blootstelling van patiënten aan meprobamaat op grond van de verkoopgegevens vermoedelijk was afgenomen. Tijdens de onderzoeksperiode kwamen de belangrijkste bijwerkingen die werden gerapporteerd vooral voor in de systeem/orgaanklassen 'zenuwstelselaandoeningen' (29%) en 'letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties' (12%). Andere frequente systeem/orgaanklassen waren 'psychische stoornissen', 'huid- en onderhuidaandoeningen' en 'bloed- en lymfestelselaandoeningen' (6-9% elk). De ernstige bijwerkingen die het vaakst werden gezien, waren coma's (11 gevallen), bewustzijnsstoornissen (16 gevallen), verwardheidstoestanden (15 gevallen) en intoxicaties (33 gevallen, bestaande uit opzettelijke, accidentele en niet-gespecificeerde gevallen). Er werden 6 gevallen van inhalatie-pneumopathie en 3 gevallen van verslaving/onthouding gerapporteerd. Het CHMP constateerde dat de bijwerkingen, ondanks de afname van 10% van het aandeel oudere patiënten tijdens de betreffende onderzoeksperiode, nog steeds het vaakst in de groep van oudere patiënten voorkwamen (40% van de patiënten was ouder dan 65 jaar en 32% ouder dan 75 jaar). Gevallen van accidentele overdosering (tijdens meerdere dagen hogere doses dan aanbevolen) kwamen bij 9% van de patiënten voor. Het CHMP was van mening dat op basis van de gebruiksgegevens uit een claims-database, die langdurig gebruik van meprobamaat lieten zien, een risico op farmacologische afhankelijkheid kon worden vastgesteld. Dit werd bevestigd door de analyse, waarin 9 gevallen van verslaving/onthouding werden geïdentificeerd tijdens de onderzoeksperiode (3 ernstige gevallen en 6 niet-ernstige gevallen). Tijdens de onderzoeksperiode werden 7 sterfgevallen (inclusief 2 als gevolg van overdosering) gerapporteerd die met meprobamaat verband hielden. Dit is vergelijkbaar met de 15 sterfgevallen (inclusief 7 als gevolg van overdosering) die tijdens de periode van mei 2006 tot juli 2009 werden gerapporteerd. Tot slot schonk het CHMP ook aandacht aan een niet-dodelijk geval van coma na ernstig leverfalen bij een patiënt met cirrose. Het CHMP was van mening dat patiënten die met meprobamaat worden behandeld om met alcohol te stoppen de kans op ernstige bijwerkingen lopen, omdat de leverfunctie vaak is aangetast bij patiënten met een chronisch alcoholprobleem.

Wat de combinatiemiddelen van meprobamaat/aceprometazine betreft werden in de tweede analyse van het CPRV in Lille tijdens de onderzoeksperiode 365 medisch bevestigde gevallen vastgesteld, waarvan er 277 (76%) als ernstig werden geregistreerd (corresponderend met 894 bijwerkingen) en 88 als niet-ernstig (corresponderend met 153 bijwerkingen). Ter vergelijking: tijdens de periode van 2001 tot 2006 werden 308 ernstige en niet-ernstige meldingen geregistreerd. De conclusie van de analyse was dat het aantal gerapporteerde bijwerkingen van meprobamaat/aceprometazine niet was verminderd na de implementatie van de risicominimaliserende maatregelen. Tijdens de onderzoeksperiode kwamen de belangrijkste bijwerkingen vooral voor in de systeem/orgaanklassen 'zenuwstelselaandoeningen' (34%), 'letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties' (8%) en 'algemene aandoeningen' (8%). De ernstige bijwerkingen die het meest werden gezien, waren coma's (75 gevallen). Tevens waren er meldingen van bewustzijnsstoornissen (36 gevallen), vallen (30 gevallen), hypotensie (26 gevallen) en verwardheid en desoriëntatie (20 gevallen). Tijdens de onderzoeksperiode werden 30 sterfgevallen gerapporteerd, waarvan er 27 verband hielden met het gebruik van psychotrope geneesmiddelen en 20 als overdoses werden geregistreerd. Zeven coma's hadden een dodelijke afloop. In al deze gevallen werd een verband met het gebruik van meprobamaat/aceprometazine mogelijk geacht. Het CHMP maakte zich zorgen over het geïdentificeerde risico van farmacologische afhankelijkheid, ook onder normale gebruiksomstandigheden, zoals blijkt uit de 17 gemelde gevallen van farmacologische afhankelijkheid en onttrekkingsverschijnselen (13 ernstige en 4 niet-ernstige). Ook de houder van de handelsvergunning erkende tijdens de mondelinge toelichting dat er ernstige onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. In het geheel genomen hadden de meldingen in 22% van de gevallen betrekking op 65-plussers en in 13% van de gevallen op patiënten  $\geq$  75 jaar. Hoewel het CHMP constateerde dat het aantal oudere patiënten iets was afgenomen, was het bezorgd over het grote aandeel van oudere patiënten die het geneesmiddel gebruikten. Het CHMP was van mening dat de vastgestelde risico's ondanks de implementatie van de risicominimaliserende maatregelen nog steeds aanwezig waren, met name bij patiënten boven de 65 jaar, die een hoog risico hebben op vallen en verwardheid.

Samenvattend schonk het CHMP aandacht aan de 52 sterfgevallen (met inbegrip van 30 gevallen van overdosering) die in de twee Franse farmacovigilantie-analyses waren vastgesteld en waarbij een verband met meprobamaat mogelijk werd geacht. Het CHMP was zich bewust van het potentieel vertekende effect van comediatie, omdat bijna alle patiënten comediatie kregen, met name psychotrope geneesmiddelen. Het CHMP was echter van mening dat de kans op meprobamaat-bijwerkingen door interacties met de comediatie mogelijk was toegenomen en dat dus niet kan worden uitgesloten dat meprobamaat mede een rol heeft gespeeld. Dit is vooral een punt van zorg bij oudere patiënten.

Het CHMP beoordeelde ook spontane meldingen van bijwerkingen die in de Eudravigilance-database waren opgenomen, en identificeerde 18 gevallen van accidentele overdosering, waarvan er 17 een dodelijke afloop hadden. Gezien het feit dat meprobamaat een relatief smalle therapeutische breedte heeft met een steile dosis-responscurve, kwam het CHMP daarom tot de conclusie dat accidentele overdosering een ernstig risico is bij meprobamaat. Op basis van dezelfde Eudravigilance-dataset stelde het CHMP tevens 11 gevallen van onttrekkingsverschijnselen vast, waarvan er 1 een dodelijke afloop had. Het CHMP concludeerde dan ook dat meprobamaat na langdurig gebruik tot farmacologische afhankelijkheid kan leiden, waardoor onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden die ernstig zijn en dodelijk kunnen aflopen. Tot slot schonk het CHMP ook aandacht aan een klinisch-epidemiologisch onderzoek van Kovacs et al., 2002, waarin 25 gevallen van accidentele overdosering van meprobamaat werden gerapporteerd.

### **Risicominimaliserende maatregelen**

Het CHMP wees erop dat de meeste houders van handelsvergunningen van mening waren dat hun producten een positieve baten-risicoverhouding hadden en dat routinematige farmacovigilantie-activiteiten toereikend waren om de geïdentificeerde veiligheidsproblemen aan te pakken. De houders van de handelsvergunningen vonden aanvullende risicominimaliserende maatregelen dan ook niet nodig. Enkele houders van handelsvergunningen stelden echter kleine wijzigingen van de productinformatie voor, met name met betrekking tot de duur van de behandeling. Eén vergunninghouder suggereerde dat er, naast de restrictie van de behandelingsduur die reeds in Frankrijk was doorgevoerd, maar één manier was om het aantal vrijwillige overdoseringen te verminderen, namelijk beperking van het gebruik van het geneesmiddel tot uitsluitend het ziekenhuis. Eén vergunninghouder was van mening dat de baten-risicoverhouding van meprobamaat negatief is voor de indicatie 'stoppen met alcohol' en stelde voor om deze indicatie te schrappen, in de landen waar die was geregistreerd. Het CHMP bekeek de voorstellen van de vergunninghouders kritisch en was van mening dat ze ontoereikend waren om het geïdentificeerde risico van meprobamaat te reduceren. Met name de beperking 'uitsluitend ziekenhuisgebruik' werd niet praktisch gevonden, gezien de aard van de indicaties en de duur van de behandeling.

Het CHMP wees er tevens op dat uit de farmacovigilantie-analyses bleek dat de risicominimaliserende maatregelen voor meprobamaat en meprobamaat/aceprometazine die in Frankrijk waren doorgevoerd, niet tot een significante of voldoende grote verlaging van de incidentie van met meprobamaat samenhangende bijwerkingen hadden geleid, ook niet in geval van normale gebruiksomstandigheden. Met name het gebruik door ouderen was nog steeds aanzienlijk. Tevens waren de maatregelen niet toereikend om het risico van farmacologische afhankelijkheid en ernstige onttrekkingsverschijnselen te verminderen. Concluderend was het CHMP van mening dat geen risicominimaliserende maatregelen konden worden vastgesteld die de geïdentificeerde risico's die met het gebruik van meprobamaat verband houden, onder normale gebruiksomstandigheden tot een klinisch acceptabel niveau verlagen.

### **Bespreking van de werkzaamheid**

Het CHMP wees erop dat er voor sommige indicaties slechts weinig gegevens over de werkzaamheid van meprobamaat beschikbaar zijn en dat er voor andere indicaties helemaal geen gegevens bestaan. Gegevens die er wel zijn, zijn oud en voldoen niet aan huidige methodologische eisen. Concluderend was het CHMP van mening dat, hoewel er sinds de eerste verlening van de handelsvergunning vrijwel niets aan de werkzaamheid is gewijzigd, de beschikbare gegevens slechts een zeer beperkte klinische werkzaamheid van meprobamaat bij de goedgekeurde indicaties laten zien. Het CHMP constateerde tevens dat meprobamaat niet wordt aanbevolen in de beschikbare medische praktijkrichtlijnen voor angststoornissen, stoppen met alcohol en migraine.

## **Algehele beoordeling van de baten-risico's**

Samenvattend beoordeelde het CHMP alle beschikbare gegevens, met inbegrip van de antwoorden die de vergunningshouders schriftelijk en tijdens de mondelinge toelichting gaven, en de in Frankrijk uitgevoerde farmacovigilantie-analyses.

Wat de veiligheid betreft was het CHMP van mening dat een aantal neurologische (coma, bewustzijnsverlies) en psychiatrische (farmacologische afhankelijkheid en onttrekkingsverschijnselen) bijwerkingen die ernstig en potentieel dodelijk kunnen zijn, is gerapporteerd bij gebruik van meprobamaat, ook onder normale gebruiksomstandigheden. Oudere patiënten maken een aanzienlijk deel van de patiënten uit en gebruik van meprobamaat door deze groep is zorgelijk, vooral vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen door interacties met concomitante medicatie. Het CHMP constateerde dat meprobamaat een relatief smalle therapeutische breedte heeft met een steile dosis-responscurve, zoals wordt onderbouwd door de beschikbare gegevens die een aantal accidentele overdoseringen identificeerden die vaak ernstig waren (inclusief dodelijke afloop). Het CHMP concludeerde dan ook dat accidentele overdosering een ernstig risico is bij meprobamaat. Tevens was het CHMP van mening dat meprobamaat na langdurig gebruik tot farmacologische afhankelijkheid kan leiden, waardoor onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden die ernstig zijn en dodelijk kunnen aflopen. Tot slot was het CHMP van mening dat patiënten die met meprobamaat worden behandeld om met alcohol te stoppen, de kans op potentieel ernstige bijwerkingen lopen vanwege een slechtere leverfunctie.

Wat de risicominimaliserende maatregelen betreft beoordeelde het CHMP de farmacovigilantie-analyses van het effect van de risicominimaliserende maatregelen voor meprobamaat en meprobamaat/aceprometazine die in Frankrijk zijn ingevoerd en de weinige aanvullende risicominimaliserende maatregelen die door de vergunninghouders werden voorgesteld. Het CHMP concludeerde dat er geen risicominimaliserende maatregelen konden worden vastgesteld die de geïdentificeerde risico's die met het gebruik van meprobamaat verband houden, adequaat tot een klinisch acceptabel niveau verlagen, met name wat oudere patiënten en het risico op farmacologische afhankelijkheid betreft.

Hoewel er sinds de eerste verlening van de handelsvergunning vrijwel niets aan de werkzaamheid was veranderd, was het CHMP tevens van mening dat de beschikbare gegevens slechts een zeer beperkte klinische werkzaamheid van meprobamaat bij de goedgekeurde indicaties lieten zien.

Vanwege de ernstige neurologische en psychiatrische bijwerkingen die ook onder normale gebruiksomstandigheden met het gebruik van meprobamaat zijn geassocieerd, de kans op accidentele overdosering en farmacologische afhankelijkheid die met onttrekkingsverschijnselen gepaard gaat, en het uiterst beperkte klinische bewijs voor meprobamaat, en omdat de geïmplementeerde en voorgestelde risicominimaliserende maatregelen niet doeltreffend zijn, was het CHMP van mening dat de baten-ricoverhouding van meprobamaat-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik niet positief is onder normale gebruiksomstandigheden. Het ernstige risico van onttrekkingsverschijnselen in aanmerking nemend adviseerde het CHMP om het van de markt halen van meprobamaat binnen een periode van 15 maanden te implementeren, zodat de behandeling van patiënten die al meprobamaat krijgen, veilig kan worden afgebouwd of veranderd. Tijdens deze periode dienen geen nieuwe patiënten op een behandeling met meprobamaat te worden ingesteld.

## **Redenen voor de schorsing van de handelsvergunningen**

Overwegende dat

- het CHMP van mening was dat een aantal neurologische en psychiatrische bijwerkingen die ernstig en potentieel dodelijk kunnen zijn, is gerapporteerd bij het gebruik van meprobamaat, ook onder normale gebruiksomstandigheden;
- het CHMP zich zorgen maakte over het grote aandeel oudere patiënten en over het gebruik in deze groep, met name vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen vanwege interacties met concomitante medicatie;
- het CHMP van mening was dat meprobamaat een relatief smalle therapeutische breedte heeft, waardoor accidentele overdosering, die vaak ernstig is en dodelijk kan zijn, een groot risico is bij meprobamaat;

- het CHMP van mening was dat meprobamaat onder normale gebruiksomstandigheden tot farmacologische afhankelijkheid kan leiden en dat meprobamaat hierdoor ook met het risico van ernstige onttrekkingsverschijnselen is geassocieerd;
- het CHMP van mening was dat patiënten die met meprobamaat worden behandeld om met alcohol te stoppen, de kans op potentieel ernstige bijwerkingen lopen vanwege een slechtere leverfunctie;
- het CHMP op grond van de beoordeling van het effect van de risicominimaliserende maatregelen die in Frankrijk waren doorgevoerd en van de weinige aanvullende risicominimaliserende maatregelen die door de vergunninghouders waren voorgesteld van mening was dat geen risicominimaliserende maatregelen konden worden vastgesteld die de geïdentificeerde risico's die met het gebruik van meprobamaat verband houden, adequaat tot een klinisch acceptabel niveau verlagen;
- het CHMP van mening was dat de beschikbare gegevens slechts uiterst beperkte klinische werkzaamheid van meprobamaat bij de goedgekeurde indicaties laten zien,
- kwam het CHMP tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van meprobamaat-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is.

Derhalve adviseerde het CHMP de Europese Commissie om de vergunningen voor het in de handel brengen van de meprobamaat-bevattende geneesmiddelen die in bijlage I van het advies zijn genoemd, in alle betrokken EU-lidstaten te schorsen, en om deze schorsing binnen 15 maanden na vaststelling van het besluit van de Europese Commissie te laten ingaan, zodat de behandeling van patiënten die al met meprobamaat worden behandeld, veilig kan worden afgebouwd of veranderd. Tijdens deze periode dienen geen nieuwe patiënten op een behandeling met meprobamaat te worden ingesteld.

Om de schorsing ongedaan te maken, dienen de houders van de handelsvergunning overtuigende gegevens te overleggen die een patiëntenpopulatie identificeren waarin de voordelen van meprobamaat duidelijk opwegen tegen de vastgestelde risico's (zie bijlage III van het advies).