

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo meprobamat, za peroralno uporabo (glejte Dodatek I)

Meprobamat je derivat karbamata, ki deluje kot zaviralec osrednjega živčnega sistema ter blaži anksioznost, deluje kot pomirjevalo in mišični relaksant. Za meprobamat velja, da ima relativno ozek terapevtski indeks s strmo krivuljo odmerek/odziv, kar povzroča povečano tveganje za nenamerne prevelike odmerke z resnimi in potencialno usodnimi neželenimi učinki, vključno s komo, hudo hipotenzijo, hipotermijo, zastojem dihanja in kardiogenim šokom. Meprobamat lahko povzroči fizično in psihološko odvisnost in potencialno življenjsko nevaren abstinenčni sindrom z delirijem ob nenadni prekinitvi, še posebej po daljši uporabi, s farmakološkimi učinki, ki so podobni učinkom alkohola in barbituratov, tudi v okviru običajnega odmerka in trajanja zdravljenja zaradi narave zdravila. Peroralne farmacevtske oblike meprobamata so bile v EU odobrene kot zdravila, ki se izdajajo le na recept. Na voljo so samostojno ali z določenimi kombinacijami z drugimi snovmi. Številne indikacije so odobrene po vsej Evropi, vključno s pomočjo pri odtegnitvi alkohola, zdravljenjem anksioznih stanj, zdravljenjem mišične napetosti, krčev ali spastičnega stanja prečno progastih mišic, simptomatskim zdravljenjem motenj delovanja prebavil, zdravljenjem migrenskih napadov in zdravljenjem občasne nespečnosti. Meprobamat lahko povzroči generalizirane tonično-klonične napade pri osebah, ki so nagnjene k temu, kar lahko predstavlja pomanjkljivost v času odtegnitve alkohola, torej stanja, ki ga zaznamuje povečana dovzetnost za krče.

Po številnih francoskih nacionalnih pregledih varnosti in učinkovitosti ter farmakovigilančnih analizah meprobamata je francoski pristojni nacionalni organ (Afssaps) uvedel ukrepe za zmanjšanje tveganja, da bi zmanjšali ugotovljena tveganja pri uporabi meprobamata, ter začel z nacionalnimi farmakovigilančnimi analizami, da bi ocenil učinek teh ukrepov. Dve nedavni farmakovigilančni analizi podatkov iz spontanah poročil, ki ju je izvedla regionalna agencija za farmakovigilanco Lille CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) in sta bili zaključeni leta 2011, nista pokazali nikakršnega bistvenega vpliva na izvedene ukrepe za zmanjšanje tveganja, sta pa opozorili na pomanjkanje kliničnih podatkov v korist teh zdravil. Poleg tega je Afssaps izrazil skrb zaradi neželenih učinkov pri starejših bolnikih. Afssaps je zato menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo meprobamat, neugodno, ter dne 25. julija 2011 Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) obvestil o svoji nameri za začasni umik francoskih dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo meprobamat, za peroralno uporabo, ki začne veljati januarja 2012. Posledično je bil v skladu s členom 107 Direktive 2011/83/ES na evropskem nivoju samodejno sprožen postopek za zdravila, ki vsebujejo meprobamat, za peroralno uporabo.

Razprava o varnosti

CHMP je pregledal razpoložljive podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, a je te omejene podatke imel za nezadostne, da bi na njihovi podlagi lahko sklepal o varnosti meprobamata ter o predvidljivosti morebitnih povezanih tveganj. Zato je z namenom ocenitve varnostnega profila meprobamata, predvsem nevroloških in psihiatričnih neželenih učinkov, vključno s farmakološko odvisnostjo in z resnimi odtegnitvenimi simptomi pri običajnih pogojih uporabe, še posebej pri starejših osebah, pregledal podatke dveh farmakovigilančnih analiz o varnosti meprobamata, ki ju je izvedla agencija Lille CRPV in ki sta predstavljali podlago za odločitve organa Afssaps za začasen umik dovoljenj za promet z zadevnimi zdravili. V prvo analizo so bila vključena zdravila, ki so vsebovala le meprobamat, indiciran za pomoč pri odtegnitvi za odvisnike od alkohola, s trajanjem zdravljenja od 1 do 3 tednov, največ pa 12 tednov. Pri tej analizi je bil ocenjen vpliv uvedbe ukrepov za zmanjšanje tveganja iz leta 2009 (omejitev indikacij, zmanjšanje velikosti pakiranja in kroženje protokola DHPC) v njihovem profilu tveganja. Obdobje trajanja študije je bilo opredeljeno kot obdobje, ki je trajalo od julija 2009 do marca 2011, pridobljene podatke pa so primerjali s podatki iz obdobja od maja 2006 do julija 2009. V drugo analizo so bila vključena kombinirana zdravila, ki vsebujejo meprobamat skupaj z aceprometazinom, in so indicirana za zdravljenje občasne nespečnosti s trajanjem zdravljenja od 2 do 5 dni. Pri tej analizi je bil ocenjen vpliv uvedbe ukrepov za zmanjšanje tveganja (omejitev indikacije in odmerjanja kot tudi omejitev velikosti pakiranja) v profilu tveganja. Obdobje trajanja študije je bilo opredeljeno kot obdobje od 1. oktobra 2005 do 30. septembra 2010.

V zvezi z zdravili, ki vsebujejo le meprobamat, je bilo v prvi analizi agencije Lille CRPV po uvedbi ukrepov za zmanjšanje tveganja ugotovljenih 119 medicinsko potrjenih primerov, kar je bilo podobno podatkom za obdobje pred uvedbo, kljub predvidenemu zmanjšanju izpostavljenosti bolnikov, ki je

temeljilo na podatkih o prodaji. V času trajanja študije so se po organskih sistemih glavni neželeni učinki, o katerih so poročali, pojavljali kot bolezn živčevja (29 %) in lezije/zastrupitve in zapleti, povezani s postopkom (12 %). Drugi pogosti neželeni učinki po organskih sistemih so bili psihiatrične motnje, bolezn kože in podkožja ter bolezn krvi in limfatičnega sistema (6-9 % vsaka). Najpogostejši resni neželeni učinki so bili kome (11 primerov), motnje zavesti (16 primerov), stanja zmedenosti (15 primerov) in zastrupitve (33 primerov, vključno z namernimi, naključnimi in nedoločenimi). Poročali so o 6 primerih inhalacijske pnevmopatije in o 3 primerih odvisnosti/odtegnitve. CHMP je zabeležil, da so kljub 10 % upadu deleža starejših bolnikov v času trajanja študije starejši bolniki ostali poglavitna prizadeta starostna skupina (40% bolnikov nad 65 letom starosti in 32 % bolnikov nad 75 letom starosti). Do primerov naključnega prevelikega odmerjanja (večji odmerki od priporočenih v času več dni) je prišlo pri 9 % bolnikov. CHMP je na podlagi podatkov o uporabi, ki so izhajali iz baze podatkov zavarovalniških zahtevkov ter so prikazovali daljšo uporabo meprobamata, menil, da so podatki pokazali tveganje za farmakološko odvisnost. To je potrdila analiza, v kateri je bilo ugotovljenih 9 primerov odvisnosti/odtegnitve v času trajanja študije (3 resni primeri in 6 primerov, ki niso bili resni). V času trajanja študije so poročali o 7 smrtnih izidih, povezanih z meprobamatom (vključno z 2 zaradi prevelikega odmerka). To je primerljivo s 15 smrtnimi izidi (vključno s 7 zaradi prevelikega odmerka), ki so jih zabeležili v obdobju od maja 2006 do julija 2009. CHMP je zabeležil tudi primer kome brez smrtnega izida, ki mu je sledila huda jetrna odpoved pri bolniku s cirozo. CHMP je bil mnenja, da pri bolnikih, ki so zdravljeni zaradi odtegnitve alkohola, obstaja tveganje za resne neželene učinke, glede na to, da utegne biti pri večini bolnikov s kroničnimi težavami z alkoholom prizadeto delovanje jeter.

V zvezi s kombiniranimi zdravili meprobamata in aceprometazina je bilo v drugi analizi agencije Lille CPRV v času trajanja študije ugotovljenih 365 medicinsko potrjenih primerov, od katerih je bilo 277 (76 %) zabeleženih kot resnih (kar ustreza 894 neželenim učinkom), 88 primerov pa kot neresnih (kar ustreza 153 neželenim učinkom). Za primerjavo: v obdobju od leta 2001 do leta 2006 je bilo zabeleženih 308 resnih in neresnih primerov. V analizi je bilo ugotovljeno, da pogostnost navedb za kombinirana zdravila meprobamata in aceprometazina po uvedbi ukrepov za zmanjšanje tveganja ni upadla. V času trajanja študije so se po organskih sistemih glavni neželeni učinki pojavljali kot bolezn živčevja (34 %) in lezije/zastrupitve in zapleti, povezani s postopkom (8 %) ter kot splošne težave (8 %). Najpogosteje navedeni resni neželeni učinki so bili kome (75 primerov). Poročali so tudi o motnjah zavesti (36 primerov), padcih (30 primerov), hipotenziji (26 primerov) in zmedenosti ter dezorientiranosti (20 primerov). V času trajanja študije je bilo zabeleženih 30 primerov s smrtnim izidom, od katerih je bilo 27 povezanih z uporabo psihotropnih zdravil, 20 pa jih je bilo zabeleženih kot prekomerni odmerki. Pri sedmih komah je bil izid smrt. Povezava z uporabo kombiniranih zdravil meprobamata in aceprometazina je bila v vseh primerih upoštevana kot možna. CHMP je izrazil zaskrbljenost zaradi ugotovljenega tveganja za farmakološko odvisnost, vključno s primeri pri običajnih pogojih uporabe, kot je pokazalo 17 primerov farmakološke odvisnosti in odtegnitvenih simptomov (13 resnih in 4 neresni). Tveganja za resne odtegnitvene simptome je v ustni obrazložitvi potrdil tudi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Skupna poročila so v 22 % primerov vključevala bolnike nad 65 letom starosti, v 13 % primerov pa bolnike nad 75 letom starosti. Čeprav je CHMP opazil manjši upad števila starejših bolnikov, je izrazil zadržke zaradi velikega deleža starejših bolnikov, ki uporabljajo zdravilo. CHMP je bil mnenja, da ugotovljena tveganja kljub uvedenim ukrepom za zmanjšanje tveganja, ostajajo, še posebej pri bolnikih nad 65 letom starosti, pri katerih obstaja velika nevarnost za padce in zmedenost.

Skupno je CHMP v dveh francoskih farmakovigilancijskih analizah zabeležil 52 primerov s smrtnim izidom (vključno s 30 primeri prevelikih odmerkov), za katere je bila kot možna upoštevana povezava z meprobamatom. CHMP je tudi potrdil možni dodatni učinek zaradi sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, saj so bolniki skoraj v vseh primerih prejeli tudi druga, predvsem psihotropna zdravila. Vendar pa je bil CHMP mnenja, da je to zaradi medsebojnega delovanja lahko povečalo tveganje za neželene učinke meprobamata in zato ni mogoče izključiti, da je bil meprobamat dodatni dejavnik. To je pomembno zlasti pri starejši populaciji.

CHMP je pregledal tudi spontana poročila o primerih, ki so bila posredovana v podatkovno bazo Eudravigilance, ter ugotovil 18 primerov naključnega prevelikega odmerjanja, od katerih je bilo 17 primerov s smrtnim izidom. Ob upoštevanju, da ima meprobamat relativno ozek terapevtski indeks s strmo krivuljo odmerka/odziva, je CHMP zaključil, da pri uporabi meprobamata naključna prevelika odmerjanja predstavljajo resno tveganje. Na podlagi istega nabora podatkov iz baze Eudravigilance je CHMP ugotovil tudi 11 primerov odtegnitvenih simptomov, od katerih je bil en primer s smrtnim izidom. CHMP je zato zaključil, da po daljši uporabi meprobamata obstaja možnost za razvoj farmakološke odvisnosti, kar povzroča tveganje za odtegnitvene simptome, ki so resni in lahko imajo smrten izid. CHMP je opozoril tudi na klinično epidemiološko študijo avtorjev Kovacs et al, 2002, v kateri je bilo zabeleženih 25 primerov naključnega prevelikega odmerjanja meprobamata.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

CHMP je zabeležil, da je večina imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom odgovorila, da so bili mnenja, da je razmerje med tveganji in koristmi njihovih zdravil pozitivno in da rutinske farmakovigilančne aktivnosti zadoščajo za reševanje ugotovljenih zadržkov v zvezi z varnostjo. Zato so menili, da dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja niso potrebni. Nekateri imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pa so predlagali manjše spremembe podatkov o zdravilu, predvsem v zvezi s trajanjem zdravljenja. Eden izmed imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da je poleg omejitve trajanja zdravljenja, ki je v Franciji že v veljavi, edini način za zmanjšanje števila primerov namerne prevelikega odmerjanja omejitev uporabe zdravila na izključno bolnišnično uporabo. Za enega izmed imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je bilo razmerje med tveganji in koristmi meprobamata negativno pri indikaciji odtegnitve alkohola in je predlagal umik te indikacije, kjer je to dovoljeno. CHMP je pregledal predloge imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom in menil, da ne zadoščajo za zmanjšanje ugotovljenega tveganja pri uporabi meprobamata. Še posebej omejitev na izključno bolnišnično uporabo ni bila upoštevana kot praktična zaradi narave indikacij in trajanja zdravljenja.

CHMP je opozoril tudi na farmakovigilančne analize vpliva ukrepov za zmanjšanje tveganja za zdravila z meprobamatom in zdravila s kombinacijo meprobamata in aceprometazina, uvedenih v Franciji, ki niso prikazali bistvenega ali zadostnega zmanjšanja pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z meprobamatom, vključno s primeri običajnih pogojev uporabe. Še posebej znatna je ostala uporaba pri starejših. Ukrepi so bili tudi nezadostni za reševanje tveganja farmakološke odvisnosti in resnih odtegnitvenih simptomov. CHMP je bil v zaključku mnenja, da ni mogoče določiti nobenih ukrepov za minimiziranje tveganja, ki bi v zadostni meri zmanjšali ugotovljena tveganja, povezana z uporabo meprobamata, na klinično sprejemljivo raven pri običajnih pogojih uporabe.

Razprava o učinkovitosti

CHMP je zabeležil, da so razpoložljivi podatki o učinkovitosti meprobamata za nekatere indikacije omejeni, za druge indikacije pa ne obstajajo. Obstoječi podatki so stari in ne izpolnjujejo trenutno veljavnih metodoloških zahtev. Ker torej učinkovitost ostaja skoraj nespremenjena od odobritve prvega dovoljenja za promet z zdravili, je bil CHMP mnenja, da razpoložljivi podatki prikazujejo le zelo omejeno klinično učinkovitost meprobamata za njegove odobrene indikacije. CHMP je prav tako opozoril, da razpoložljive smernice medicinske prakse za anksiozno motnjo, odtegnitev alkohola in migreno ne priporočajo meprobamata.

Splošna ocena razmerja med tveganji in koristmi

CHMP je ocenil vse razpoložljive podatke, vključno z odzivi, ki so jih posredovali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in ustni obrazložitvi, kakor tudi nacionalno izvedene francoske farmakovigilančne ocene.

V zvezi z varnostjo je CHMP menil, da so pri uporabi meprobamata poročali o številnih resnih nevroloških (koma, izguba zavesti) in psihiatričnih (farmakološka odvisnost in odtegnitveni simptomi) neželenih učinkih, ki so lahko resni in s potencialnim smrtnim izidom tudi pri običajnih pogojih uporabe. Starejši bolniki predstavljajo znaten delež bolnikov, uporaba v tej populaciji pa je zaskrbljujoča, še posebej ob upoštevanju povečanega tveganja za neželene učinke zaradi medsebojnega delovanja s sočasno uporabljanimi zdravili. CHMP je opozoril, da ima meprobamat relativno ozek terapevtski indeks s strmo krivuljo odmerka/odziva, kot dokazujejo razpoložljivi podatki, ki so pokazali številna naključna prevelika odmerjanja, ki so bila pogosto resna, vključno s smrtnimi izidi. CHMP je zato sklenil, da naključna prevelika odmerjanja predstavljajo resno tveganje pri uporabi meprobamata. CHMP je prav tako mnenja, da ima meprobamat potencial za farmakološko odvisnost po daljši uporabi, kar povzroča tveganje za odtegnitvene simptome, ki so resni in lahko imajo smrten izid. CHMP je tudi menil, da pri bolnikih, ki so zdravljeni zaradi odtegnitve alkohola, zaradi okvarjenega delovanja jeter obstaja tveganje za potencialno resne neželene učinke.

V zvezi z ukrepi za zmanjšanje tveganja je CHMP pregledal farmakovigilančne analize vpliva ukrepov za zmanjšanje tveganja za meprobamat in kombinacijo meprobamata in aceprometazina, ki so bili uvedeni v Franciji, ter omejene dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom. CHMP je sklenil, da ni mogoče določiti nobenih ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi v zadostni meri zmanjšali ugotovljena tveganja, povezana z uporabo meprobamata, na klinično sprejemljivo raven, še posebej za starejše bolnike, ter tveganje za farmakološko odvisnost.

Ker torej učinkovitost od odobritve prvega dovoljenja za promet ostaja skoraj nespremenjena, je bil CHMP mnenja, da razpoložljivi podatki prikazujejo le zelo omejeno klinično učinkovitost meprobamata za njegove odobrene indikacije.

Ob upoštevanju resnih nevroloških in psihiatričnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo meprobamata, tudi pri običajnih pogojih uporabe, tveganj za naključna prevelika odmerjanja in farmakološko odvisnost, povezanih z odtegnitvenimi simptomi, zelo omejenih kliničnih dokazov o meprobamatu in pomanjkanju učinkovitosti uvedenih in predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganja, je bil CHMP mnenja, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo meprobamat, za peroralno uporabo, pri običajnih pogojih uporabe ni pozitivno. Ob ustreznem upoštevanju resnega tveganja za odtegnitvene simptome je CHMP priporočil umik meprobamata s trga v obdobju 15 mesecev, da se zagotoviti varna prekinitev zdravljenja oziroma sprememba zdravljenja za bolnike, ki so že zdravljeni z meprobamatom. V tem obdobju se ne sme začeti zdravljenja novih bolnikov z meprobamatom.

Razlogi za začasni umik dovoljenj za promet z zdravili

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je bil mnenja, da so v zvezi z uporabo meprobamata poročali o številnih nevroloških in psihiatričnih neželenih učinkih, ki so lahko resni in imajo potencialno smrtni izid tudi pri običajnih pogojih uporabe.
- Odbor je izrazil zadržke v zvezi z znatnim deležem starejših bolnikov in uporabo zdravila v tej populaciji, še posebej ob upoštevanju povečanega tveganja za neželene učinke zaradi medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenimi zdravili.
- Odbor je opozoril, da ima meprobamat relativno ozek terapevtski indeks in je zato menil, da naključna prevelika odmerjanja, ki so pogosto resna in lahko imajo smrtni izid, predstavljajo resno tveganje pri uporabi meprobamata.
- CHMP je menil, da ima meprobamat pri običajnih pogojih uporabe potencial za farmakološko odvisnost in da je posledično lahko povezan s tveganjem za resne odtegnitvene simptome.
- CHMP je bil mnenja, da pri bolnikih, ki so zdravljeni zaradi odtegnitve alkohola, zaradi okvarjenega delovanja jeter obstaja tveganje za potencialno resne neželene učinke.
- Na podlagi ocene vpliva ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki so bili uvedeni v Franciji, ter omejenih dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, je CHMP menil, da ni mogoče določiti nikakršnih ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi v zadostni meri zmanjšali ugotovljena tveganja, povezana z uporabo meprobamata, na klinično sprejemljivo raven.
- CHMP je menil, da razpoložljivi podatki prikazujejo le zelo omejeno klinično učinkovitost meprobamata za njegove odobrene indikacije.
- Zato je odbor CHMP sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo meprobamat, za peroralno uporabo, pri običajnih pogojih uporabe ni pozitivno.

Odbor CHMP je Evropski komisiji zato priporočil začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo meprobamat in so naštetja v Dodatku I tega mnenja, v vseh zadevnih državah članicah EU, ki začne veljati v roku 15 mesecev po sprejetju sklepa Evropske komisije, da se zagotovi varna prekinitev zdravljenja oziroma sprememba zdravljenja za bolnike, ki so že zdravljeni z meprobamatom. V tem obdobju se ne sme začeti zdravljenja novih bolnikov z meprobamatom.

Za odpravo začasnega umika dovoljenja za promet morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložiti prepričljive podatke z opredelitvijo populacije bolnikov, v kateri koristi zdravljenja z meprobamatom jasno odtehtajo opredeljena tveganja (glejte Dodatek III tega mnenja).