

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawione przez EMA

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających meprobamat do stosowania doustnego (patrz aneks I)

Meprobamat jest pochodną karbaminianową o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy i działaniu przeciwlękowym, uspokajającym i rozluźniającym mięśnie. Uważa się, że meprobamat ma stosunkowo wąski wskaźnik terapeutyczny ze stromą krzywą zależności odpowiedzi od dawki, co prowadzi do wzrostu ryzyka przypadkowego przedawkowania z poważnymi i potencjalnie śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak śpiączka, głębokie niedociśnienie tętnicze, hipotermia, zatrzymanie oddychania i wstrząs kardiogeny. Meprobamat może wywoływać fizyczne i psychiczne uzależnienie i potencjalnie zagrażający życiu zespół abstynencji z delirium po nagłym odstawieniu, zwłaszcza po dłuższym stosowaniu, ze skutkami farmakologicznymi podobnymi do wpływów alkoholu i barbituranów, co z uwagi na charakter produktu leczniczego może wystąpić także przy prawidłowym dawkowaniu i czasie trwania leczenia. Postaci do stosowania doustnego meprobamatu są zatwierdzone w UE jako leki wydawane wyłącznie z przepisu lekarza. Meprobamat jest dostępny jako lek prosty lub w lekach złożonych zawierających także inne substancje czynne. W Europie zatwierdzonych jest wiele wskazań do stosowania meprobamatu, w tym leczenie wspomagające podczas odstawiania alkoholu, leczenie stanów lękowych, leczenie napięcia mięśni, skurczów lub stanu spastycznego mięśni podległych woli, objawowe leczenie czynnościowych zaburzeń trawiennych, leczenie napadów migreny i leczenie okresowej bezsenności. U osób podatnych meprobamat może pobudzać uogólnione toniczno-kloniczne napady drgawkowe, co może być niekorzystne w okresie odstawiania alkoholu, kiedy podatność na drgawki jest zwiększona.

Po wielu ocenach bezpieczeństwa i skuteczności stosowania przeprowadzonych na szczeblu krajowym we Francji i analizach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących meprobamatu francuski właściwy organ krajowy (Afssaps) wprowadził środki minimalizacji ryzyka w celu ograniczenia poznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem meprobamatu i rozpoczął badania dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na szczeblu krajowym w celu oceny wpływu tych środków. W dwóch ostatnich analizach danych ze zgłoszeń spontanicznych w celu oceny nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przeprowadzonych przez CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) w Lille i zakończonych w 2011 r. nie wykryto żadnych istotnych wpływów wdrożonych środków minimalizacji ryzyka i stwierdzono brak danych klinicznych dotyczących korzystnego wpływu tych produktów. Ponadto szczególne zastrzeżenia Afssaps wzbudziły zdarzenia niepożądane występujące u osób w podeszłym wieku. Dlatego też Afssaps uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających meprobamat jest niekorzystny, i w dniu 25 lipca 2011 r. powiadomił Europejską Agencję Leków (EMA) i Komitet ds. produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze zawieszenia francuskich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leków zawierających meprobamat do stosowania doustnego, które ma obowiązywać od stycznia 2012 r. W wyniku tego automatycznie wszczęto procedurę na szczeblu europejskim zgodnie z art. 107 dyrektywy 2011/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających meprobamat do stosowania doustnego.

Dyskusja dotycząca bezpieczeństwa

CHMP ocenił dostępne dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, ale uznał, że te ograniczone dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wniosek w odniesieniu do bezpieczeństwa meprobamatu i możliwości przewidzenia ryzyka. Dlatego, w celu oceny profilu bezpieczeństwa meprobamatu, a zwłaszcza poważnych neurologicznych i psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych, takich jak uzależnienie od leku i poważne objawy odstawienia, w szczególności u osób w podeszłym wieku, CHMP dokonał oceny danych z dwóch analiz dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przeprowadzonych przez CRPV w Lille, na podstawie których Afssaps podjął decyzję o zawieszeniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla omawianych produktów. W pierwszej analizie oceniono produkty zawierające sam meprobamat wskazane w leczeniu wspomagającym przy odstawianiu alkoholu u osób uzależnionych z czasem trwania leczenia od 1 do 3 tygodni, maksymalnie 12 tygodni. W tej analizie oceniono wpływ wdrożenia w 2009 r. środków minimalizacji ryzyka (ograniczenie wskazań do stosowania, zmniejszenie wielkości opakowań i rozesłanie pisma DHPC) na profil ryzyka. Za czas trwania badania przyjęto okres od lipca 2009 r. do marca 2011 r., a wyniki porównano z danymi z okresu od maja 2006 r. do lipca 2009 r. W drugiej analizie oceniono produkt złożony zawierający meprobamat i aceprometazynę wskazany w leczeniu okresowej bezsenności z czasem leczenia od 2 do 5 dni. W tej analizie oceniono wpływ wdrożenia środków minimalizacji ryzyka

(ograniczenie wskazania i dawkowania oraz zmniejszenie wielkości opakowania) na profil ryzyka. Za czas trwania badania przyjęto okres od 1 października 2005 r. do 30 września 2010 r.

W odniesieniu do produktów zawierających sam meprobamat w pierwszej analizie CPRV w Lille wykryto 119 medycznie potwierdzonych przypadków, które wystąpiły po wdrożeniu środków minimalizacji ryzyka, co było zbliżone do wyników z okresu przed ich wdrożeniem pomimo zakładanej na podstawie wyników sprzedaży redukcji ekspozycji u pacjentów. W czasie trwania badania główne zgłaszane zdarzenia niepożądane występowały zasadniczo w grupach klasyfikacji układów i narządu: „Zaburzenia ze strony układu nerwowego” (29%) i „Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach” (12%). Innymi częstymi grupami klasyfikacji układów i narządów były: „Zaburzenia psychiczne”, „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” i „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” (6-9% każda). Najczęściej spotykanymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były: śpiączki (11 przypadków), zaburzenia świadomości (16 przypadków), stany splątania (15 przypadków) i zatrucia (33 przypadki, w tym zamierzone, przypadkowe i nieokreślone). Zgłoszono 6 przypadków zachłystowej pneumopatii i 3 przypadki uzależnienia/ objawów odstawienia). CHMP zwrócił uwagę, że pomimo iż odsetek osób w podeszłym wieku w okresie obecnego badania był niższy o 10%, pacjenci podeszłym wieku pozostali najbardziej poszkodowaną grupą (40% pacjentów powyżej 65. roku życia i 32% pacjentów powyżej 75. roku życia). U 9% pacjentów doszło do przypadkowego przedawkowania (stosowanie dawek wyższych niż zalecane przez wiele dni). CHMP uznał, że dane wskazują na ryzyko rozwoju uzależnienia od leku na podstawie danych dotyczących spożycia leków wydanych z baz danych dotyczących zapotrzebowania wskazujących na przedłużające się stosowanie meprobamatu. Zostało to potwierdzone w analizie, w której wykryto 9 przypadków uzależnienia/ objawów odstawienia w czasie trwania badania (3 poważne i 6 innych przypadków). W czasie trwania badania zgłoszono 7 zgonów związanych ze stosowaniem meprobamatu (w tym 2 z przedawkowania). Jest to porównywalne z 15 zgonami (w tym 7 z przedawkowania) zgłoszonymi w okresie od maja 2006 r. do lipca 2009 r. Ponadto CHMP zwrócił uwagę na niezakończony zgonem przypadek śpiączki wskutek ciężkiej niewydolności wątroby u pacjenta z marskością wątroby. CHMP uznał, że pacjenci leczeni z powodu odstawiania alkoholu są zagrożeni poważnymi działaniami niepożądanymi z uwagi na prawdopodobieństwo, że u większości pacjentów z przewlekłym problemami alkoholowymi czynność wątroby jest zaburzona.

W odniesieniu do produktów złożonych zawierających meprobamat i aceprometazynę w drugiej analizie CPRV w Lille w czasie trwania badania wykryto 365 medycznie potwierdzonych przypadków, z których 277 (76%) określono jako poważne (co odpowiada 897 zdarzeniom niepożądanym), a 88 określono jako mniej poważne (co odpowiada 153 zdarzeniom niepożądanym). Dla porównania, w okresie od 2001 r. do 2006 r. odnotowano 308 poważnych i mniej poważnych zdarzeń. W analizie uznano, że częstość zgłoszeń dotyczących meprobamatu z aceprometazyną nie zmniejszyła się po wdrożeniu środków minimalizacji ryzyka. W czasie trwania badania główne działania niepożądane występowały zasadniczo w grupach klasyfikacji układów i narządów: „Zaburzenia układu nerwowego (34%), „Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach” (8%) i „Zaburzenia ogólne” (8%). Najczęściej zgłaszanymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były śpiączki (75 przypadków). Zgłaszano także: zaburzenia świadomości (36 przypadków), upadki (30 przypadków), niedociśnienie tętnicze (26 przypadków) oraz uczucie splątania i zaburzenia orientacji (20 przypadków). W czasie trwania badania odnotowano 30 przypadków zgonów, z których 27 było związanych ze stosowaniem leków psychotropowych, a 20 było wynikiem przedawkowania. Siedem przypadków śpiączki zakończyło się zgonem. We wszystkich przypadkach związek ze stosowaniem meprobamatu z aceprometazyną uznano za możliwy. Uwagę CHMP zwróciło rozpoznane ryzyko uzależnienia od leku, także w przypadkach stosowania leku zgodnie z normalnymi warunkami, na co wskazuje 17 zgłoszeń przypadków uzależnienia od leku i objawów odstawienia (13 poważnych i 4 inne). Ryzyko związane z poważnymi objawami odstawienia zostało także potwierdzone przez podmiot odpowiedzialny w czasie wyjaśnień ustnych. Wszystkie zgłoszenia dotyczyły w 22% przypadków pacjentów w wieku powyżej 65 lat i w 13% przypadków pacjentów w wieku powyżej 75 lat. CHMP zwrócił uwagę na niewielkiego stopnia zmniejszenie liczby osób w podeszłym wieku, jednakże wyraził obawę dotyczącą wysokiego odsetka osób w podeszłym wieku stosujących ten produkt. CHMP uznał, że pomimo wdrożenia środków minimalizacji ryzyka, rozpoznane ryzyko jest nadal obecne, zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z wysokim ryzykiem upadków i stanów splątania.

Podsumowując, CHMP zwrócił uwagę na 52 przypadki zgonów (w tym 30 przypadków w wyniku przedawkowania) wykryte w dwóch francuskich analizach dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dla których związek ze stosowaniem meprobamatu został uznany za możliwy. CHMP uznał także możliwy współistniejący wpływ innych leków, jako że prawie we wszystkich przypadkach pacjenci stosowali inne leki, zwłaszcza leki psychotropowe. Jednakże CHMP uznał, że mogło to zwiększyć ryzyko zdarzeń niepożądanych meprobamatu z powodu interakcji, a zatem nie można wykluczyć roli meprobamatu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów w podeszłym wieku.

CHMP dokonał także oceny zgłoszeń spontanicznych przypadków zamieszczonych w bazie danych Eudravigilance i wykrył 18 przypadków niezamierzonego przedawkowania, z których 17 zakończyło się zgonem. Biorąc pod uwagę, że meprobamat ma stosunkowo wąski wskaźnik terapeutyczny ze stromą krzywą zależności odpowiedzi do dawki, CHMP uznał, że przypadkowe przedawkowania stanowią poważne zagrożenie związane ze stosowaniem meprobamatu. Na podstawie tych samych danych z bazy danych Eudravigilance CHMP odnotował 11 przypadków objawów odstawienia, z których jeden zakończył się zgonem. Dlatego też CHMP uznał, że meprobamat ma potencjał wywoływania uzależnienia od leku po dłuższym stosowaniu, co prowadzi do ryzyka wystąpienia objawów odstawienia, które są poważne i mogą być śmiertelne. Ponadto CHMP zwrócił uwagę na kliniczne badanie epidemiologiczne przeprowadzone w 2002 r. przez Kovacs i wsp., w którym odnotowano 25 przypadków niezamierzonego przedawkowania meprobamatu.

Środki minimalizacji ryzyka

CHMP zwrócił uwagę, że większość podmiotów odpowiedzialnych stwierdziła, że ich zdaniem stosunek korzyści do ryzyka ich produktów jest korzystny, a rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w wystarczający sposób rozwiązują problemy dotyczące bezpieczeństwa. W wyniku tego uznały, że nie ma potrzeby wprowadzania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. Niemniej jednak niektóre podmioty odpowiedzialne zaproponowały pomniejsze zmiany w informacji o produkcie, w szczególności w odniesieniu do czasu trwania leczenia. Jeden podmiot odpowiedzialny zasugerował, że – oprócz ograniczenia czasu trwania leczenia już wprowadzonego we Francji – jedynym sposobem zmniejszenia liczby przypadków świadomego przedawkowania byłoby ograniczenie stosowania produktu do wyłącznie warunków szpitalnych. Jeden z podmiotów odpowiedzialnych uznał, że stosunek korzyści do ryzyka meprobamatu jest niekorzystny we wskazaniu przy odstawianiu alkoholu, i zaproponował usunięcie tego wskazania w przypadkach, gdy jest ono zatwierdzone. CHMP ocenił propozycje podmiotu odpowiedzialnego, ale uznał, że są one niewystarczające, aby zmniejszyć rozpoznane ryzyko związane ze stosowaniem meprobamatu. W szczególności ograniczenie do stosowania wyłącznie w warunkach szpitalnych uznano za niepraktyczne, biorąc pod uwagę charakter wskazań i czas trwania leczenia.

CHMP zwrócił także uwagę na analizy dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do wpływu środków minimalizacji ryzyka dla meprobamatu i meprobamatu z aceprometazyną wdrożonych we Francji, w których nie wykazano istotnej ani wystarczającej redukcji występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem meprobamatu, także w normalnych warunkach stosowania. W szczególności stwierdzono znacznego stopnia stosowanie u osób w podeszłym wieku. Wdrożone środki okazały się także nieodpowiednie w odniesieniu do ryzyka uzależnienia do leku i poważnych objawów odstawienia. Podsumowując, CHMP uznał, że nie można określić środków minimalizacji ryzyka, które by w odpowiednim stopniu ograniczyły poznane zagrożenia związane ze stosowaniem meprobamatu do możliwego do zaakceptowania poziomu w normalnych warunkach stosowania.

Dyskusja dotycząca skuteczności

CHMP zwrócił uwagę, że dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania meprobamatu w niektórych wskazaniach są ograniczone, a w innych wskazaniach nie istnieją. Istniejące dane są przestarzałe i nie spełniają obecnie obowiązujących wymogów metodologicznych. Ostatecznie CHMP uznał, że chociaż skuteczność pozostaje zasadniczo niezmienną od czasu przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dostępne dane wskazują na jedynie bardzo ograniczoną skuteczność meprobamatu w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania. CHMP zwrócił także uwagę, że obecnie dostępne wytyczne postępowania w praktyce klinicznej w zaburzeniach lękowych, odstawianiu alkoholu i migrenie nie zalecają stosowania meprobamatu.

Ogólna ocena korzyści do ryzyka

Podsumowując, CHMP ocenił ogół dostępnych danych, w tym odpowiedzi przedstawione przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i w czasie wyjaśnień ustnych oraz oceny nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przeprowadzone na szczeblu krajowym we Francji.

W odniesieniu do bezpieczeństwa CHMP uznał, że zgłoszono szereg poważnych neurologicznych (śpiączka, utrata przytomności) i psychiatrycznych (uzależnienie od leku i objawy odstawienia) zdarzeń

niepożądanych, które mogą być poważne i potencjalnie śmiertelne w związku ze stosowaniem meprobamatu także w normalnych warunkach stosowania. Znaczący odsetek leczonych pacjentów stanowią pacjenci w podeszłym wieku i stosowanie w tej populacji budzi obawy, zwłaszcza przy uwzględnieniu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych wskutek interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi lekami. CHMP zwrócił uwagę, że meprobamat ma stosunkowo wąski wskaźnik terapeutyczny ze stromą krzywą zależności odpowiedzi od dawki, co potwierdzają obecnie dostępne dane wskazujące na wiele przypadków niezamierzonego przedawkowania, często poważnych, w tym także śmiertelnych. CHMP uznał więc, że przypadkowe przedawkowania stanowią poważne zagrożenie związane ze stosowaniem meprobamatu. CHMP uznał także, że meprobamat może wywoływać uzależnienia od leku po dłuższym stosowaniu, co prowadzi do ryzyka wystąpienia objawów odstawienia, które są poważne i mogą być śmiertelne. Ponadto CHMP uznał, że pacjenci leczeni z powodu odstawienia alkoholu są zagrożeni występowaniem potencjalnie poważnych działań niepożądanych z uwagi na osłabioną czynność wątroby.

W odniesieniu do środków minimalizacji ryzyka CHMP dokonał oceny analiz dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do wpływu środków minimalizacji ryzyka dla meprobamatu i meprobamatu z aceprometazyną wdrożonych we Francji i ograniczonych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne. CHMP uznał, że nie można określić środków minimalizacji ryzyka, które by w odpowiedni sposób zmniejszyły poznane ryzyko związane ze stosowaniem meprobamatu do poziomu możliwego do zaakceptowania klinicznie, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów w podeszłym wieku i ryzyka uzależnienia od leku.

Ponadto CHMP uznał, że pomimo iż skuteczność pozostaje w znacznym stopniu niezmienną od czasu przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dostępne dane wskazują na tylko ograniczoną skuteczność kliniczną meprobamatu w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania.

Podsumowując, biorąc pod uwagę poważne działania niepożądane o charakterze neurologicznym i psychiatrycznym związane ze stosowaniem meprobamatu, także w normalnych warunkach stosowania, ryzyko przypadkowego przedawkowania i uzależnienia od leku z objawami odstawienia, bardzo ograniczoną dokumentację kliniczną dotyczącą meprobamatu i brak skuteczności wprowadzonych i proponowanych środków minimalizacji ryzyka, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających meprobamat do stosowania doustnego jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania. Biorąc pod uwagę poważne ryzyko wystąpienia objawów odstawienia, CHMP zalecił, aby wycofanie meprobamatu z obrotu zostało przeprowadzone w okresie 15 miesięcy, co umożliwi bezpieczne zakończenie leczenia lub zmianę leku u pacjentów obecnie leczonych meprobamatem. W tym okresie nie należy rozpoczynać leczenia meprobamatem u nowych pacjentów.

Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet uznał, że w związku ze stosowaniem meprobamatu zgłoszono wiele neurologicznych i psychiatrycznych działań niepożądanych, które mogą być poważne i potencjalnie śmiertelne, także w normalnych warunkach stosowania leku.
- Komitet zgłosił zastrzeżenia dotyczące znacznego odsetka pacjentów w podeszłym wieku i dotyczące stosowania w tej populacji, w szczególności z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych w wyniku interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami.
- Komitet zwrócił uwagę, że meprobamat ma stosunkowo wąski wskaźnik terapeutyczny i dlatego uznał, że przypadkowe przedawkowania, które są często poważne i mogą prowadzić do zgonu, stanowią poważne zagrożenie związane ze stosowaniem meprobamatu.
- CHMP uznał, że meprobamat może wywoływać uzależnienie od leku w normalnych warunkach stosowania i z tego powodu stosowanie meprobamatu wiąże się z ryzykiem występowania poważnych objawów odstawienia.
- Zdaniem CHMP pacjenci leczeni meprobamatem z powodu odstawienia alkoholu są zagrożeni wystąpieniem potencjalnie poważnych działań niepożądanych z uwagi na zaburzoną czynność wątroby.
- Na podstawie oceny wpływu środków minimalizacji ryzyka wdrożonych we Francji i ograniczonych środków minimalizacji ryzyka zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne

CHMP uznał, że nie można określić środków minimalizacji ryzyka, które by w odpowiedni sposób zmniejszyły zagrożenia związane ze stosowaniem meprobamatu do poziomu możliwego do zaakceptowania klinicznie.

- CHMP uznał, że dostępne dane wskazały na jedynie ograniczoną skuteczność kliniczną meprobamatu w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania tego leku.
- Dlatego CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających meprobamat do stosowania doustnego jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania.

W wyniku tego CHMP zalecił Komisji Europejskiej zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających meprobamat wymienionych w aneksie I do tej opinii we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich UE do wprowadzenia w ciągu 15 miesięcy od wydania opinii przez Komisję w celu zapewnienia bezpiecznego zakończenia leczenia lub zmiany leku u pacjentów obecnie leczonych meprobamatem. W tym okresie nie należy rozpoczynać leczenia meprobamatem u nowych pacjentów.

Aby zawieszenie mogło zostać zniesione podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić przekonujące dane umożliwiające określenie populacji pacjentów, w której korzyści ze stosowania meprobamatu wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz aneks III do tej opinii).