

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață prezentate de către EMA

Concluzii științifice

Rezumat global cu privire la evaluarea științifică a produselor medicamentoase care conțin meprobamat și care se administrează pe cale orală (vezi Anexa I)

Meprobamatul este un derivat al carbamatului, care acționează sub forma unui sedativ la nivelul sistemului nervos central, reducând anxietatea și având o acțiune de calmare și relaxare musculară. Se consideră că meprobamatul are un indice terapeutic relativ mic, cu o curbă doză-răspuns abruptă, având ca rezultat un risc crescut de supradoze neintenționate cu evenimente adverse grave și potențial fatal, inclusiv comă, hipotensiune profundă, hipotermie, stop respirator și șoc cardiogen. Meprobamatul poate cauza dependență fizică și psihică și sindrom de abstenență, potențial fatal, cu delir la retragerea bruscă a medicamentului, în special după o utilizare prelungită, cu efecte farmacologice similare celor în cazul alcoolului și barbituricelor, inclusiv în cazul unor doze normale și a unei durate normale de tratament, datorită naturii produsului. Formulele orale ale meprobamatului au fost autorizate în UE sub forma unor produse cu eliberare exclusiv pe bază de rețetă. Este disponibil sub forma unui produs unic ori sub forma unor combinații fixe cu alte substanțe. În Europa sunt aprobate câteva indicații, inclusiv ca tratament al sevrajului alcoolic, tratament al stărilor anxioase, tratament al tensiunii musculare, crampelor sau stării spastice a mușchilor voluntari, tratament simptomatic al tulburărilor funcției digestive, tratament al atacurilor de migrenă și tratament al insomniei ocazionale. Meprobamatul poate induce atacuri tonico-clonice în rândul persoanelor predispuse la acestea, care pot fi manifestări ale sevrajului alcoolic, afecțiune caracterizată de o susceptibilitate crescută la convulsii.

În urma câtorva verificări ale siguranței și eficacității și a unor analize de farmacovigilență privind meprobamatul, desfășurate la nivel național în Franța, autoritatea națională competentă în acest domeniu în Franța (Afssaps) a implementat măsuri de minimalizare a riscului pentru a reduce riscurile identificate ale meprobamatului și a inițiat analize de farmacovigilență la nivel național pentru a evalua impactul acestor măsuri. Două analize de farmacovigilență recente privind datele provenite din rapoarte spontane, desfășurate de Lille CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance – Centrul Regional de Farmacovigilență*) și finalizate în 2011, nu au identificat vreun impact semnificativ al măsurilor de minimalizare a riscurilor, care au fost implementate, și au evidențiat lipsa datelor clinice asupra beneficiilor acestor produse. În plus, Afssaps a fost în mod special preocupată de evenimentele adverse în rândul persoanelor în vârstă. Astfel, Afssaps a considerat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin meprobamat este nefavorabil și a informat Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) pe data de 25 iulie 2011 cu privire la intenția sa de a suspenda în Franța autorizațiile de punere pe piață a medicamentelor orale care conțin meprobamat, cu începere din ianuarie 2012. Drept urmare, s-a inițiat automat la nivel european o procedură în baza articolului 107 din Directiva 2011/83/CE privind produsele medicamentoase care conțin meprobamat și care sunt administrate pe cale orală.

Dezbaterea privind siguranța

CHMP a verificat datele disponibile înaintate de deținătorii APP, dar a considerat că aceste date limitate nu sunt suficiente pentru a emite o concluzie cu privire la siguranța meprobamatului și a caracterului previzibil al oricăror riscuri asociate. Astfel, pentru a putea evalua profilul de siguranță al meprobamatului, în special evenimentele neurologice și psihiatrice, inclusiv farmacodependența și simptomele grave de sevraj în condiții normale de utilizare, în special în rândul vârstnicilor, CHMP a verificat datele celor două analize de farmacovigilență asupra datelor de siguranță a meprobamatului, realizate de Lille CRPV, pe baza cărora Afssaps a decis suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele în cauză. Prima analiză a verificat doar produsele care conțin doar meprobamat, indicat drept tratament al sevrajului în cazul subiecților dependenți de alcool, cu o durată a tratamentului de 1 până la 3 săptămâni, nedepășind 12 săptămâni. Această analiză a evaluat impactul implementării măsurilor de minimalizare a riscurilor (restricționarea indicațiilor, reducerea dimensiunii ambalajului și a circulației DHPC) la nivelul profilului de risc, măsuri care au fost luate în 2009. Perioada de studiu a fost definită ca acoperind perioada iulie 2009 – martie 2011, iar datele care au rezultat au fost comparate cu datele din perioada mai 2006 – iulie 2009. Cea de-a doua analiză a verificat un produs combinat care conține meprobamat și aceprometazină, indicat în tratamentul insomniei ocazionale, cu o durată a tratamentului de 2 până la 5 zile. Această analiză a evaluat impactul implementării măsurilor de minimalizare a riscurilor (restricționarea indicațiilor și a dozelor, precum și reducerea dimensiunii ambalajului) la nivelul profilului de risc. Perioada de studiu a fost definită drept 1 octombrie 2005 - 30 septembrie 2010.

În ceea ce privește produsele care conțin doar meprobamat, prima analiză a Lille CPRV a identificat 119 cazuri confirmate medical, ulterior implementării măsurilor de minimalizare a riscurilor, fapt ce

este similar datelor aferente perioadei anterioare implementării, în pofida unei reduceri presupuse a expunerii pacientului, pe baza datelor de vânzare. Pe durata perioadei de studiu, principalele evenimente adverse raportate în general au survenit la nivelul tulburărilor sistemului nervos (29%) și leziunilor legate de efectuarea procedurii/intoxicațiilor și complicațiilor (12%), conform clasificării pe organe și sisteme. Alte evenimente conform acestei clasificări au fost tulburările psihiatrice, afecțiunile cutanate și ale țesutului subcutanat și tulburările hematologice și limfatice (6-9% fiecare). Cele mai frecvente evenimente adverse grave au fost coma (11 cazuri), tulburării ale stării de conștiință (16 cazuri), stări confuzionale (15 cazuri) și intoxicațiile (33 cazuri, inclusiv deliberate, accidentale sau nespecificate). S-au raportat 6 cazuri de pneumopatie datorată inhalării și 3 cazuri de adicție/sevraj. CHMP a evidențiat faptul că, în pofida unei scăderi cu 10% a proporției de pacienți în vârstă pe durata studiului curent, pacienții în vârstă au rămas principalul grup afectat (40% din pacienți peste 65 de ani și 32% din pacienți peste 75 de ani). Cazurile de supradoză accidentală (doze mai mari decât cele recomandate pe durata mai multor zile) au avut loc la 9% din pacienți. CHMP a considerat faptul că datele au identificat un risc de farmacodependență, pe baza datelor de utilizare furnizate de o bază de date privind revendicările, care evidențiază o utilizare prelungită a meprobamatului. Acest fapt a fost confirmat de analiză, care a identificat 9 cazuri de adicție/sevraj pe durata perioadei de studiu (3 cazuri care nu au fost grave). Pe durata studiului s-au raportat 7 cazuri fatale asociate cu meprobamat (inclusiv 2 datorate supradozei). Acestea sunt comparabile cu cele 15 cazuri fatale (inclusiv 7 datorate supradozei) înregistrate în perioada mai 2006 - iulie 2009. În cele din urmă, CHMP a evidențiat un caz nefatal de comă, în urma unei insuficiențe hepatice severe, în cazul unui pacient cu ciroză. CHMP a fost de părere că pacienții care sunt tratați pentru sevraj alcoolic sunt expuși riscului de a dezvolta reacții adverse grave, dat fiind faptul că este probabil ca funcția hepatică să fie afectată la majoritatea pacienților cu probleme cronice de consum de alcool.

În ceea ce privește produsele care conțin combinația meprobamat/aceprometazină, cea de-a doua analiză Lille CPRV a identificat 365 de cazuri confirmate din punct de vedere medical pe durata perioadei de studiu, din care 277 (76%) au fost înregistrate ca fiind grave (având drept corespondent 894 de evenimente adverse), în timp ce 88 au fost înregistrate ca nefiind grave (având drept corespondent 153 de evenimente adverse). Prin comparație, în perioada 2001 - 2006 au fost înregistrate 308 rapoarte grave și care nu prezintă gravitate. Analiza a concluzionat că rata de raportare pentru meprobamat/aceprometazină nu a scăzut în urma implementării măsurilor de minimalizare a riscurilor. Pe durata perioadei de studiu, principalele evenimente adverse, conform clasificării pe organe și sisteme, au survenit în general la nivelul tulburărilor sistemului nervos (34%), leziunilor legate de efectuarea procedurii/intoxicațiilor și complicațiilor (8%) și al tulburărilor generale (8%). Cele mai frecvente evenimente adverse grave au fost coma (75 de cazuri). De asemenea, s-au raportat tulburări ale stării de conștiință (36 de cazuri), căderi (30 de cazuri), hipotensiune (26 de cazuri) și confuzie și dezorientare (20 de cazuri). Pe durata perioadei de studiu s-au înregistrat 30 de cazuri fatale, din care 27 au fost asociate cu utilizarea substanțelor psihotrope și 20 au fost înregistrate ca fiind supradoze. Șapte cazuri de comă au avut final fatal. În toate cazurile s-a considerat drept cauză posibilă asocierea utilizării de meprobamat/aceprometazină. CHMP s-a preocupat de riscul identificat de farmacodependență, inclusiv în cazurile cu condiții normale de utilizare, așa cum sugerează cele 17 cazuri raportate de farmacodependență și simptomele de sevraj (13 grave și 4 care nu prezintă gravitate). Riscul de a dezvolta simptome grave de sevraj au fost, de asemenea, confirmate de către deținătorii APP pe durata procedurilor explicative orale. Rapoartele globale au implicat pacienți peste 65 de ani în 22% din cazuri și pacienți peste 75 de ani în 13% din cazuri. În timp ce CHMP a evidențiat scăderea minoră a numărului de pacienți în vârstă, s-au ridicat semne de întrebare cu privire la proporția mare de pacienți în vârstă care utilizează produsul. CHMP a fost de părere că riscurile identificate există în continuare, în pofida implementării măsurilor de minimalizare a riscurilor, în special la pacienții peste 65 de ani, care sunt expuși riscului de a cădea și de a dezvolta confuzie.

Rezumând, CHMP a evidențiat cele 52 de cazuri fatale identificate (inclusiv 30 de cazuri de supradoză) în cadrul celor două analize de farmacovigilență din Franța, în cazul cărora s-a luat în considerare probabilitatea asocierii cu meprobamat. De asemenea, CHMP a confirmat potențialul efect confuzional al medicației concomitente, întrucât pacienții au primit medicația concomitente în majoritatea cazurilor, în special cu substanțe psihotrope. Totuși, CHMP a fost de părere că acest fapt se poate să fi crescut riscul de evenimente adverse în asociere cu meprobamat datorită interacțiunilor și, astfel, nu se poate exclude faptul că se poate ca meprobamatul să fi avut un rol care să fi contribuit la aceasta. Acest aspect are o importanță specială în cazul populației în vârstă.

De asemenea, CHMP a verificat rapoartele de cazuri spontane transmise în baza de date Eudravigilance și a identificat 18 cazuri de supradoză accidentală, din care 17 au fost fatale. Evidențind faptul că meprobamatul are un indice terapeutic relativ mic, cu o curbă doză-răspuns abruptă, CHMP a concluzionat că supradozele accidentale reprezintă un risc serios în cazul administrării de meprobamat. Pe baza aceluiași set de date al Eudravigilance, CHMP a mai evidențiat 11 cazuri de simptome de sevraj, dintre care unul a fost fatal. Astfel, CHMP a concluzionat că meprobamatul are un potențial de farmacodependență după o utilizare prelungită, conducând la un risc de dezvoltare a unor simptome de

sevraj care sunt grave și care pot fi fatale. În cele din urmă, CHMP a mai evidențiat un studiu clinic epidemiologic al lui Kovacs et al, 2002, care a raportat 25 de cazuri de supradoze accidentale cu meprobamat.

Măsuri de minimalizare a riscurilor

CHMP a evidențiat faptul că majoritatea deținătorilor APP au oferit un răspuns conform căruia au considerat că raportul beneficiu-risc al produselor este pozitiv, iar activitățile uzuale de farmacovigilență au fost suficiente pentru a răspunde întrebărilor de siguranță identificate. Drept urmare, aceștia au considerat că măsurile suplimentare de minimalizare a riscurilor nu sunt necesare. Unii deținători ai APP au propus, totuși, modificări minore ale informațiilor produsului, în special a celor referitoare la durata tratamentului. Un deținător al APP a sugerat ca, în plus față de restricția privind durata tratamentului, care a fost deja implementată în Franța, singura modalitate de a reduce numărul cazurilor de supradoză voluntară ar fi să se restricționeze utilizarea produsului doar în mediul spitalicesc. Un deținător al APP a considerat că raportul beneficiu-risc al meprobamatului este negativ în cazul indicației pentru sevrajul alcoolic și a propus eliminarea indicației acolo unde a fost autorizată. CHMP a verificat propunerile deținătorilor APP, însă le-a considerat ca fiind insuficiente pentru a reduce riscul identificat al meprobamatului. În special, restricția privind utilizarea exclusivă în mediul spitalicesc a fost considerată ca nefiind practică, dată fiind natura indicațiilor și durata tratamentului.

De asemenea, CHMP a luat în considerare analizele de farmacovigilență privind impactul măsurilor de minimalizare a riscurilor pentru meprobamat și meprobamat/aceprometazină, implementate în Franța, care nu au avut ca rezultat o reducere semnificativă ori suficientă a incidenței reacțiilor adverse asociate cu meprobamat, inclusiv în cazurile de utilizare în condiții normale. În mod special, utilizarea în rândul persoanelor vârstnice a rămas considerabilă. De asemenea, măsurile au fost inadecvate pentru a adresa riscul de farmacodependență și cel al dezvoltării de simptome grave de sevraj. În concluzie, CHMP a fost de părere că nu se pot identifica măsuri de minimalizare a riscurilor, care să reducă în mod adecvat riscurile identificate, asociate cu utilizarea meprobamatului la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic, în condiții normale de utilizare.

Dezbaterea privind eficacitatea

CHMP a evidențiat faptul că datele disponibile asupra eficacității meprobamatului sunt limitate în cazul anumitor indicații și inexistente în cazul altora. Toate datele existente sunt vechi și nu întrunesc actualele cerințe metodologice. În concluzie, deși eficacitatea rămâne în mare neschimbată de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, CHMP a fost de părere că datele disponibile au demonstrat doar o eficacitate clinică foarte limitată a meprobamatului în cazul indicațiilor sale aprobate. De asemenea, CHMP a evidențiat faptul că liniile directoare disponibile privind practica medicală în cazul tulburării anxioase, sevrajului alcoolic și migrenei nu recomandă meprobamatul.

Evaluarea globală a raportului beneficiu-risc

Rezumând, CHMP a evaluat totalitatea datelor disponibile, inclusiv răspunsurile transmise de către deținătorii APP în formă scrisă și în formă orală, pe durata procedurilor explicative, precum și evaluările farmacovigilenței, realizate la nivel național în Franța.

Referitor la siguranță, CHMP a considerat că în cazul utilizării meprobamatului, inclusiv în condiții normale de utilizare, s-au raportat cazuri de evenimente adverse neurologice (comă, pierderea conștienței) și psihiatrice (farmacodependență și simptome de sevraj) grave. Pacienții vârstnici reprezintă o proporție considerabilă de pacienți, iar utilizarea în rândul acestei populații ridică semne de întrebare, în mod special dacă se ia în considerare riscul crescut de evenimente adverse datorate interacțiunilor cu medicamentația concomitentă. CHMP a evidențiat faptul că meprobamatul are un indice terapeutic relativ mic, cu o curbă doză-răspuns abruptă, așa cum arată datele disponibile care au identificat câteva cazuri de supradoză accidentală, ce au fost adeseori grave, inclusiv cazuri fatale. Astfel, CHMP a concluzionat faptul că supradozele accidentale reprezintă un risc grav în cazul meprobamatului. De asemenea, CHMP a luat în considerare faptul că meprobamatul are un potențial de farmacodependență după utilizarea prelungită, conducând la un risc de dezvoltare a unor simptome de sevraj, care sunt grave și care pot fi fatale. În cele din urmă, CHMP a fost de părere că pacienții tratați pentru sevraj alcoolic sunt expuși riscului de a manifesta potențiale reacții adverse grave datorate afectării funcției hepatice.

Referitor la măsurile de minimalizare a riscurilor, CHMP a verificat analizele de farmacovigilență cu privire la impactul măsurilor de minimalizare a riscurilor pentru meprobamat și meprobamat/aceprometazină, implementate în Franța și al măsurilor suplimentare limitate privind minimalizarea riscurilor, propuse de deținătorul APP. CHMP a concluzionat că nu s-au putut identifica măsuri de minimalizare a riscurilor care să reducă în mod adecvat riscurile identificate asociate cu

utilizarea meprobamatului la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic, în mod special cu referire la pacienții în vârstă și la riscul farmacodependenței.

În plus, în timp ce eficacitatea rămâne în mare neschimbată de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, CHMP a fost de părere că datele disponibile au demonstrat numai o eficacitate clinică foarte limitată a meprobamatului în cazul indicațiilor sale aprobate.

În concluzie, luând în considerare evenimentele adverse grave neurologice și psihiatrice, asociate cu utilizarea meprobamatului, inclusiv în condiții normale de utilizare, riscul supradozelor accidentale și al farmacodependenței asociate cu simptomele de sevraj, dovezile clinice foarte limitate ale meprobamatului și lipsa eficacității măsurilor de minimalizare a riscurilor, propuse și implementate, CHMP a fost de părere că raportul beneficiu-risc al produselor medicamentoase care conțin meprobamat și care se administrează pe cale orală nu este pozitiv în condiții normale de utilizare. După o examinare corespunzătoare a riscului serios de simptome de sevraj, CHMP a recomandat ca retragerea meprobamatului de pe piață trebuie să fie implementată pe durata unei perioade de 15 luni pentru a asigura încheierea în condiții de siguranță a tratamentului sau modificarea tratamentului pacienților care sunt deja tratați cu meprobamat. Pe durata acestei perioade nu trebuie să se inițieze tratamentul cu meprobamat în cazul unor pacienți noi.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a considerat că s-a raportat un număr de evenimente adverse neurologice și psihiatrice, care pot fi grave și potențial fatale, în cazul utilizării meprobamatului, inclusiv în condiții normale de utilizare.
- Comitetul a ridicat semne de întrebare referitoare la proporția considerabilă de pacienți în vârstă și utilizarea în rândul acestei populații, în mod special luând în considerare riscul crescut de evenimente adverse datorate interacțiunilor cu medicamentele concomitente.
- Comitetul a evidențiat că meprobamatul are un indice terapeutic relativ mic și astfel a considerat că supradozele accidentale, care sunt adeseori grave și pot fi fatale, reprezintă un risc serios al meprobamatului.
- CHMP a considerat că meprobamatul are un potențial de farmacodependență în condiții normale de utilizare și, drept urmare, meprobamatul este asociat cu un risc de simptome grave de sevraj.
- CHMP este de părere că pacienții tratați pentru sevraj alcoolic sunt expuși riscului de a dezvolta potențiale reacții adverse grave datorate afectării funcției ficatului.
- Pe baza evaluării impactului măsurilor de minimalizare a riscurilor, implementate în Franța, și al măsurilor suplimentare limitate privind minimalizarea riscurilor, propuse de deținătorii APP, CHMP a considerat că nu s-au putut identifica măsuri de minimalizare a riscurilor care să reducă în mod adecvat riscurile identificate asociate cu utilizarea meprobamatului la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic.
- CHMP a considerat că datele disponibile au evidențiat doar o eficacitate clinică foarte limitată a meprobamatului în cazul indicațiilor sale aprobate.
- Astfel, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor medicamentoase care conțin meprobamat și care se administrează pe cale orală nu este pozitiv în condiții normale de utilizare.

În consecință, CHMP a recomandat Comisiei Europene suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin meprobamat, enumerate în anexa I din cadrul avizului în toate statele membre vizate ale UE, care va intra în vigoare în termen de 15 luni de la adoptarea deciziei Comisiei Europene, pentru a putea asigura încheierea în condiții de siguranță a tratamentului sau modificarea tratamentului pacienților care sunt deja tratați cu meprobamat. nu trebuie să se inițieze tratamentul cu meprobamat în cazul unor pacienți noi.

Pentru ca suspendarea să fie ridicată deținătorii autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze date convingătoare pentru a identifica o populație de pacienți în cazul căreia beneficiile meprobamatului să prevaleze în mod clar în raport cu riscurile identificate (a se vedea anexa III din cadrul avizului).