

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh  
predložené agentúrou EMA**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov na perorálne použitie obsahujúcich meprobamát (pozri prílohu I)

Meprobamát je derivát karbamátu, ktorý utlmuje centrálny nervový systém a zmierňuje úzkosť, má sedatívny účinok a uvoľňuje svaly. Usudzuje sa, že meprobamát má relatívne úzky terapeutický index s prudkou krivkou závislosti reakcie od dávky, čo vedie k zvýšenému riziku neúmyselného predávkovania a k závažným a potenciálne smrteľným nežiaducim udalostiam vrátane kómy, silnej hypotenzie, hypotermie, zástavy dýchania a kardiogénneho šoku. Meprobamát môže pri náhlom vysadení zapríčiniť fyzickú a psychickú závislosť a potenciálne život ohrozujúci abstinenčný syndróm a delírium, najmä pri dlhodobom používaní, a vzhľadom na charakter produktu má farmakologické účinky podobné účinkom alkoholu a barbiturátov aj pri normálnom dávkovaní a normálnej dĺžke liečby. Perorálne zmesi meprobamátu sú v EÚ schválené ako lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis. Liek je dostupný ako jednoduchý produkt alebo ako pevné kombinácie s ďalšími látkami. V Európe je povolených niekoľko indikácií vrátane pomoci pri vysadení alkoholu, liečby úzkostných stavov, liečby svalového napätia, kŕčov alebo spastického stavu svalov ovládaných vôľou, symptomatickej liečby funkčných porúch trávenia, liečby atakov migrény a liečby príležitostnej nespavosti. Meprobamát môže vyvolať generalizované tonicko-klonické záchvaty u predisponovaných osôb, čo môže predstavovať nevýhodu pri vysadení alkoholu – stavu charakterizovaného zvýšenou náchylnosťou na kŕče.

Na základe niekoľkých vnútroštátnych prieskumov bezpečnosti a účinnosti uskutočnených vo Francúzsku a analýz meprobamátu, ktoré sa uskutočnili v rámci dohľadu nad liekmi, príslušný vnútroštátny úrad vo Francúzsku (Afssaps) zaviedol opatrenia na minimalizáciu rizík na zníženie zistených rizík meprobamátu a inicioval vnútroštátne analýzy v rámci dohľadu nad liekmi na stanovenie vplyvu týchto opatrení. V dvoch nedávnych analýzách údajov zo spontánných hlásení v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré uskutočnilo centrum Lille CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) a ktoré boli dokončené v roku 2011, sa nezistil významný vplyv opatrení na minimalizáciu rizík a sa zaznamenal nedostatok klinických údajov o prínose týchto produktov. Úrad Afssaps mal tiež výhrady týkajúce sa najmä nežiaducich udalostí v prípade starších pacientov. Úrad Afssaps preto usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich meprobamát je nepriaznivý, a 25. júla 2011 oznámil Európskej agentúre pre lieky (EMA) a Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) zámer pozastaviť vo Francúzsku povolenia na uvedenie na trh pre perorálne lieky obsahujúce meprobamát s nadobudnutím účinnosti od januára 2012. V dôsledku toho sa na európskej úrovni automaticky začalo konanie podľa článku 107 smernice 2011/83/ES pre lieky na perorálne použitie obsahujúce meprobamát.

### Diskusia o bezpečnosti

Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje, ktoré predložili držiteľia povolení na uvedenie na trh, konštatoval však, že tieto obmedzené údaje nie sú dostatočné na vyvodenie záveru o bezpečnosti meprobamátu a predvídateľnosti akýchkoľvek súvisiacich rizík. Na stanovenie profilu bezpečnosti meprobamátu, najmä neurologických a psychiatrických nežiaducich udalostí vrátane liekovej závislosti a závažných abstinenčných príznakov za normálnych podmienok použitia, predovšetkým v prípade starších osôb, výbor CHMP preskúmal údaje z dvoch analýz údajov o bezpečnosti meprobamátu v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré uskutočnilo centrum Lille CRPV a ktoré boli podkladom rozhodnutia úradu Afssaps pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre príslušné produkty. Pri prvej analýze sa skúmali produkty obsahujúce len meprobamát indikované ako pomoc pri vysadení alkoholu v prípade jedincov závislých od alkoholu s dĺžkou liečby 1 až 3 týždne a s maximálnou dĺžkou liečby 12 týždňov. V tejto analýze sa hodnotil vplyv zavedenia opatrení na minimalizáciu rizík v roku 2009 (obmedzenie indikácií, zníženie veľkosti balenia a zaslanie listov DHPC) na profil rizika. Obdobie štúdie bolo definované ako obdobie od júla 2009 do marca 2011 a výsledné údaje sa porovnali s údajmi z obdobia od mája 2006 do júla 2009. V druhej analýze sa skúmala kombinovaný produkt obsahujúci meprobamát spolu s aceprometazínom indikovaný na liečbu príležitostnej nespavosti s dĺžkou liečby 2 až 5 dní. Touto analýzou sa hodnotil vplyv zavedenia opatrení na minimalizáciu rizík (obmedzenie indikácie a dávkovania, ako aj zníženie veľkosti balenia) na profil rizika. Obdobie štúdie trvalo od 1. októbra 2005 do 30. septembra 2010.

Pokiaľ ide o produkty obsahujúce len meprobamát, v prvej analýze, ktorú uskutočnilo centrum Lille CPRV, sa zistilo 119 lekársky potvrdených prípadov po zavedení opatrení na minimalizáciu rizík, čo sa zhodovalo s údajmi za obdobie pred zavedením týchto opatrení napriek predpokladanému zníženiu expozície pacientov na základe údajov o predaji. K hlavným nežiaducim udalostiam hláseným počas obdobia štúdie patrili podľa triedy orgánových systémov (SOC) poruchy nervového systému (29 %), lézie/intoxikácie a komplikácie (12 %) spojené s postupmi. K ďalším častým udalostiam podľa SOC patrili psychiatrické poruchy, poruchy kože a podkožného tkaniva, hematologické poruchy a poruchy lymfatického systému (6 – 9 % v každom prípade). K najčastejším závažným nežiaducim udalostiam patrila kóma (11 prípadov), poruchy vedomia (16 prípadov), stavy zmätenosti (15 prípadov) a intoxikácia (33 prípadov vrátane neúmyselnej, náhodnej alebo nešpecifikovanej intoxikácie). Bolo hlásených 6 prípadov inhalačnej pneumopatie a 3 prípady závislosti/abstinenčných príznakov. Výbor CHMP konštatoval, že napriek zníženiu pomeru starších pacientov počas súčasného obdobia štúdie o 10 % sú starší pacienti naďalej hlavnou postihnutou vekovou skupinou (40 % pacientov starších ako 65 rokov a 32 % pacientov starších ako 75 rokov). Prípady náhodného predávkovania (vyššie dávky ako odporúčané dávky počas niekoľkých dní) sa vyskytli v prípade 9 % pacientov. Výbor CHMP usúdil, že podľa údajov sa zistilo riziko liekovej závislosti na základe údajov o použití lieku, ktoré boli poskytnuté z databázy požiadaviek, poukazujúcich na dlhodobé používanie meprobamátu. Potvrdila to analýza, na základe ktorej sa zistilo 9 prípadov závislosti/abstinenčných príznakov počas obdobia štúdie (3 závažné prípady a 6 nezávažných prípadov). Počas obdobia štúdie bolo hlásených 7 úmrtí spojených s meprobamátom (vrátane 2 úmrtí v dôsledku predávkovania). To je porovnateľné s 15 úmrtiami (vrátane 7 úmrtí v dôsledku predávkovania) zaznamenanými za obdobie od mája 2006 do júla 2009. Výbor CHMP napokon zaregistroval prípad kómy bez smrteľného následku po závažnom zlyhaní pečene v prípade pacienta s cirhózou. Výbor CHMP dospel k názoru, že u pacientov, ktorí sa liečia z alkoholovej závislosti, existuje riziko závažných nežiaducich reakcií vzhľadom na to, že funkcia pečene je pravdepodobne poškodená u väčšiny pacientov, ktorí majú dlhodobé problémy s alkoholom.

Pokiaľ ide o kombinované produkty obsahujúce meprobamát/aceprometazín, v druhej analýze, ktorú uskutočnilo centrum Lille CPRV, sa zistilo počas obdobia štúdie 365 lekársky potvrdených prípadov, z ktorých 277 (76 %) bolo závažných (čo zodpovedá 894 nežiaducim udalostiam), kým 88 prípadov nebolo závažných (čo zodpovedá 153 nežiaducim udalostiam). Na porovnanie, za obdobie od 2001 do 2006 bolo hlásených 308 závažných a nezávažných prípadov. Na základe analýzy sa dospelo k záveru, že miera hlásení týkajúcich sa meprobamátu/aceprometazínu sa neznížila po zavedení opatrení na minimalizáciu rizík. K hlavným nežiaducim udalostiam počas obdobia štúdie, ktoré boli hlásené podľa triedy orgánových systémov (SOC), patrili poruchy nervového systému (34 %), lézie/intoxikácie a komplikácie spojené s postupmi (8 %) a celkové poruchy (8 %). K najčastejším závažným nežiaducim udalostiam patrila kóma (75 prípadov). Boli hlásené aj poruchy vedomia (36 prípadov), pády (30 prípadov), hypotenzia (26 prípadov), zmätenosť a dezorientácia (20 prípadov). Počas obdobia štúdie bolo hlásených 30 smrteľných prípadov, z ktorých 27 bolo spojených s používaním psychotropných liekov a bolo zaznamenaných 20 prípadov predávkovania. Sedem prípadov kómy sa skončilo smrťou. Vo všetkých prípadoch sa považovala súvislosť s používaním meprobamátu/aceprometazínu za možnú. Výbor CHMP mal výhrady týkajúce sa zisteného rizika liekovej závislosti vrátane prípadov použitia lieku za normálnych podmienok, ako to vyplýva zo 17 hlásených prípadov liekovej závislosti a abstinenčných príznakov (13 závažných a 4 nezávažné). Riziká závažných abstinenčných príznakov uznal aj držiteľ povolenia na uvedenie na trh počas ústneho vysvetlenia. Celkové hlásenia zahŕňali pacientov starších ako 65 rokov v 22 % prípadov a pacientov starších ako 75 rokov v 13 % prípadov. Hoci výbor CHMP zaregistroval menší pokles počtu starších pacientov, mal výhrady týkajúce sa vysokého pomeru starších pacientov užívajúcich produkt. Výbor CHMP dospel k názoru, že zistené riziká pretrvávajú napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizík, najmä v prípade pacientov starších ako 65 rokov, u ktorých existuje vysoké riziko pádov a zmätenosti.

Výbor CHMP celkovo zaregistroval 52 smrteľných prípadov, ktoré sa zistili (vrátane 30 prípadov predávkovania) na základe dvoch analýz uskutočnených v rámci dohľadu nad liekmi vo Francúzsku, pri ktorých sa súvislosť s meprobamátom považuje za možnú. Výbor CHMP tiež uznal, že potenciálny nejednoznačný výsledok mohla zapríčiniť súbežná liečba, pretože pacienti dostávali súbežnú liečbu takmer vo všetkých prípadoch, najmä pri užívaní psychotropných liekov. Výbor CHMP však dospel k názoru, že súbežná liečba mohla zvýšiť riziko nežiaducich udalostí pri užívaní meprobamátu v dôsledku interakcií, nedá sa teda vylúčiť podiel meprobamátu. Táto výhrada existuje najmä v prípade starších pacientov.

Výbor CHMP preskúmal aj prípady spontánnych hlásení, ktoré boli vložené do databázy Eudravigilance, a zistil 18 prípadov náhodného predávkovania, z ktorých bolo 17 smrteľných. Vzhľadom na to, že

meprobamát má relatívne úzky terapeutický index s prudkou krivkou závislosti reakcie od dávky, výbor CHMP dospel k záveru, že náhodné predávkovanie tvorí závažné riziko pri užívaní meprobamátu. Na základe toho istého súboru údajov z databázy Eudragilance výbor CHMP tiež zaregistroval 11 prípadov abstinenčných príznakov, z ktorých jeden bol smrteľný. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že meprobamát má potenciál liekovej závislosti pri dlhodobom užívaní, čo vedie k riziku abstinenčných príznakov, ktoré sú závažné a môžu byť smrteľné. Výbor CHMP sa napokon zmienil aj o klinickej epidemiologickej štúdií, ktorú uskutočnili Kovacs a kol. v roku 2002, kde bolo hlásených 25 prípadov náhodného predávkovania meprobamátom.

### **Opatrenia na minimalizáciu rizika**

Výbor CHMP konštatoval, že väčšina držiteľov povolení na uvedenie na trh odpovedala, že pomer prínosu a rizika svojich produktov považujú za pozitívny a že bežné činnosti v rámci dohľadu nad liekmi sú dostatočné na vyriešenie zistených výhrad týkajúcich sa bezpečnosti. Ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika nepovažovali teda za nevyhnutné. Niektorí držiteľia povolení na uvedenie na trh však navrhli menšie zmeny a doplnenia v informácii o lieku, najmä pokiaľ ide o dĺžku liečby. Jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh navrhol, že okrem obmedzenia dĺžky liečby, ktoré už bolo zavedené vo Francúzsku, by jediným spôsobom zníženia počtu prípadov zámerného predávkovania mohlo byť obmedzenie použitia produktu na používanie len v nemocniciach. Jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh považoval pomer prínosu a rizika meprobamátu za negatívny v indikácii pri vysadení alkoholu a navrhol odstrániť túto indikáciu v prípadoch, kde je schválená. Výbor CHMP preskúmal návrhy držiteľa povolenia na uvedenie na trh, považoval ich však za nedostatočné na zníženie zisteného rizika meprobamátu. Obmedzenie použitia lieku na používanie len v nemocniciach sa považovalo za nepraktické, najmä vzhľadom na charakter indikácií a dĺžku liečby.

Výbor CHMP sa tiež zmienil o analýzach vplyvu opatrení na minimalizáciu rizika meprobamátu a meprobamátu/aceprometazínu v rámci dohľadu nad liekmi zavedených vo Francúzsku, ktoré nevedli k významnému ani dostatočnému zníženiu výskytu nežiaducich reakcií spojených s meprobamátom vrátane použitia za normálnych podmienok. Predovšetkým používanie lieku v prípade starších osôb stále existuje vo veľkej miere. Tieto opatrenia boli tiež nedostatočné na vyriešenie rizika liekovej závislosti a závažných abstinenčných príznakov. Výbor CHMP napokon dospel k názoru, že nebolo možné určiť žiadne opatrenia na minimalizáciu rizika, ktorými by sa primerane znížili zistené riziká spojené s používaním meprobamátu na klinicky prijateľnú úroveň za normálnych podmienok použitia.

### **Diskusia o účinnosti**

Výbor CHMP poznamenal, že dostupné údaje o účinnosti meprobamátu sú obmedzené v niektorých indikáciách a v iných indikáciách nie sú dostupné. Všetky existujúce údaje sú staré a nespĺňajú súčasné metodologické požiadavky. Hoci sa teda účinnosť značne nezmenila od vydania prvého povolenia na uvedenie lieku na trh, výbor CHMP dospel k názoru, že z dostupných údajov vyplýva len veľmi obmedzená klinická účinnosť meprobamátu v schválených indikáciách. Výbor CHMP tiež poznamenal, že v dostupných usmerneniach pre lekársku prax, pokiaľ ide o úzkostnú poruchu, vysadenie alkoholu a migrénu, sa neodporúča meprobamát.

### **Celkové posúdenie prínosu a rizika**

Výbor CHMP teda posúdil celkové dostupné údaje vrátane odpovedí, ktoré predložili držiteľia povolení na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, ako aj vnútroštátne hodnotenia v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sa uskutočnili vo Francúzsku.

Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor CHMP vzal do úvahy, že pri používaní meprobamátu vrátane použitia za normálnych podmienok sa pozorovalo niekoľko závažných neurologických (kóma, strata vedomia) a psychiatrických (lieková závislosť a abstinenčné príznaky) nežiaducich udalostí, ktoré môžu byť závažné a potenciálne smrteľné. Starší pacienti predstavujú značný pomer pacientov a použitie lieku v tejto skupine pacientov tvorí výhradu, najmä vzhľadom na zvýšené riziko nežiaducich udalostí v dôsledku interakcií so súbežnou liečbou. Výbor CHMP poznamenal, že meprobamát má relatívne úzky terapeutický index s prudkou krivkou závislosti reakcie od dávky, čo podporujú dostupné údaje, na základe ktorých sa zistilo niekoľko náhodných prípadov predávkovania, ktoré boli často závažné, vrátane smrteľných prípadov. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že náhodné predávkovanie tvorí závažné riziko pri užívaní meprobamátu. Výbor CHMP vzal tiež do úvahy, že meprobamát má potenciál

liekovej závislosti pri dlhodobom užívaní, čo vedie k riziku abstinenčných príznakov, ktoré sú závažné a môžu byť smrteľné. Výbor CHMP napokon dospel k názoru, že u pacientov liečených na závislosť od alkoholu existuje riziko potenciálnych závažných nežiaducich reakcií v dôsledku poškodenia funkcie pečene.

Pokiaľ ide o opatrenia na minimalizáciu rizika, výbor CHMP preskúmal analýzy v rámci dohľadu nad liekmi týkajúce sa vplyvu opatrení na minimalizáciu rizika meprobamátu a meprobamátu/aceprometazínu zavedených vo Francúzsku a obmedzených ďalších opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré navrhli držitelia povolení na uvedenie na trh. Výbor CHMP dospel k záveru, že nebolo možné určiť žiadne opatrenia na minimalizáciu rizika, ktorými by sa primerane znížili zistené riziká spojené s používaním meprobamátu na klinicky prijateľnú úroveň, najmä pokiaľ ide o starších pacientov a riziko liekovej závislosti.

Keďže účinnosť sa od vydania prvého povolenia na uvedenie lieku na trh príliš nezmenila, výbor CHMP dospel k názoru, že z dostupných údajov vyplýva len veľmi obmedzená klinická účinnosť meprobamátu v schválených indikáciách.

Vzhľadom na závažné neurologické a psychiatrické nežiaduce udalosti spojené s užívaním meprobamátu vrátane používania za normálnych podmienok, vzhľadom na riziko náhodného predávkovania a liekovej závislosti spojenej s abstinenčnými príznakmi, vzhľadom na veľmi obmedzené klinické dôkazy o meprobamáte a nedostatočnú účinnosť zavedených a navrhnutých opatrení na minimalizáciu rizika výbor CHMP dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika liekov na perorálne použitie obsahujúcich meprobamát nie je za normálnych podmienok použitia pozitívny. Po náležitom zvážení závažného rizika abstinenčných príznakov výbor CHMP odporučil stiahnuť meprobamát z trhu do 15 mesiacov, aby sa zaistilo bezpečné ukončenie liečby alebo prechod pacientov, ktorí sú už liečení meprobamátom, na iný liek. Počas tohto obdobia nemajú noví pacienti začínať liečbu meprobamátom.

## **Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh**

Kedže

- výbor vzal do úvahy, že pri používaní meprobamátu vrátane používania za normálnych podmienok bolo hlásených niekoľko neurologických a psychiatrických nežiaducich udalostí, ktoré môžu byť závažné a potenciálne smrteľné;
- výbor mal výhrady týkajúce sa vysokého pomeru starších pacientov a použitia lieku v tejto skupine pacientov, najmä vzhľadom na zvýšené riziko nežiaducich udalostí v dôsledku interakcií so súbežnou liečbou;
- výbor konštatoval, že meprobamát má relatívne úzky terapeutický index, a preto usúdil, že náhodné predávkovanie, ktoré je často závažné a môže byť smrteľné, tvorí závažné riziko pri užívaní meprobamátu;
- výbor CHMP vzal do úvahy, že meprobamát má potenciál liekovej závislosti za normálnych podmienok použitia a že v dôsledku toho je meprobamát spojený aj s rizikom závažných abstinenčných príznakov;
- výbor CHMP dospel k názoru, že u pacientov liečených na závislosť od alkoholu existuje riziko potenciálnych závažných nežiaducich reakcií v dôsledku poškodenia funkcie pečene;
- výbor CHMP na základe posúdenia vplyvu opatrení na minimalizáciu rizík zavedených vo Francúzsku a obmedzených ďalších opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré navrhli držitelia povolení na uvedenie na trh, usúdil, že nebolo možné určiť žiadne opatrenia na minimalizáciu rizika, ktorými by sa primerane znížili zistené riziká spojené s užívaním meprobamátu na klinicky prijateľnú úroveň;
- výbor CHMP konštatoval, že dostupné údaje preukázali len veľmi obmedzenú klinickú účinnosť

meprobamátu v schválených indikáciách;

- výbor CHMP dospel preto k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov na perorálne použitie obsahujúcich meprobamát nie je za normálnych podmienok použitia pozitívny.

Výbor CHMP následne odporučil Európskej komisii pozastaviť vo všetkých príslušných členských štátoch EÚ povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce meprobamát uvedené v prílohe I k tomuto stanovisku s nadobudnutím účinnosti do 15 mesiacov po prijatí rozhodnutia Európskej komisie na zaistenie bezpečného ukončenia liečby alebo prechodu pacientov, ktorí sú už liečení meprobamátom, na iný liek. Počas tohto obdobia nemajú noví pacienti začínať liečbu meprobamátom.

Na odvolanie tohto pozastavenia musia držiteľia povolení na uvedenie na trh predložiť presvedčivé údaje na identifikovanie skupiny pacientov, v prípade ktorých prínosy meprobamátu zjavne prevyšujú jeho zistené riziká (pozri prílohu III k tomuto stanovisku).