

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av meprobamat-innehållande läkemedel för oralt bruk (se bilaga I)

Meprobamat är ett karbamatderivat, ett medel med dämpande effekt på centrala nervsystemet med ångestlindrande, lugnande och muskelavslappande verkan. Meprobamat anses ha ett relativt smalt terapeutiskt index med en brant dos-effektkurva, vilket ökar risken för oavsiktliga överdoseringar med allvarliga och potentiellt livshotande oönskade händelser som följd, såsom koma, djup hypotoni, hypotermi, andningsstillestånd och kardiogen chock. Till följd av sin beskaffenhet kan meprobamat leda till fysiskt och psykologiskt beroende och potentiellt livshotande abstinensreaktioner med delirium vid abrupt utsättning, särskilt efter långvarig användning, med farmakologiska effekter som liknar dem efter intag av alkohol och barbiturater, också inom intervallet för normal dosering och behandlingstid. Orala formuleringar av meprobamat har godkänts inom EU som receptbelagda läkemedel. Substansen finns som enstaka produkt eller som fasta kombinationer med andra substanser. Ett antal indikationer har godkänts i hela Europa, bland annat hjälp för alkoholabstinens, behandling av ångesttillstånd, behandling av muskelspänningar, kramper eller spastiska tillstånd i viljestyrda muskler, symtomatisk behandling av funktionella matsmältningsrubbingar, behandling av migränanfall och behandling av tillfällig sömnlöshet. Meprobamat kan utlösa generaliserade tonisk-kloniska anfall hos predisponerade individer, vilket kan vara en nackdel vid alkoholabstinens, ett tillstånd kännetecknat av ökad mottaglighet för kramper.

Efter att ha slutfört nationella säkerhets- och effektgranskningar och säkerhetsövervakningsanalyser av meprobamat genomförde den franska nationella behöriga myndigheten (Afssaps) vissa riskminimeringsåtgärder för att reducera de identifierade riskerna med meprobamat och inledde nationella säkerhetsövervakningsanalyser för att bedöma effekten av dessa åtgärder. Vid två aktuella säkerhetsövervakningsanalyser av data från spontana rapporter, utförda av Lille CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) och slutförda 2011, fastställdes ingen signifikant effekt av de genomförda riskminimeringsåtgärderna och noterades bristen på kliniska data om dessa produkters nytta. Dessutom var Afssaps särskilt oroat över oönskade händelser hos äldre patienter. Afssaps ansåg därför att nytta-riskförhållandet för meprobamat-innehållande produkter var ogynnsamt och meddelade Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Kommittén för humanläkemedel (CHMP) den 25 juli 2011 om sin avsikt att tillfälligt återkalla de franska godkännandena för försäljning av orala läkemedel innehållande meprobamat, från och med januari 2012. Som en följd av detta inleddes automatiskt ett förfarande enligt artikel 107 i direktiv 2011/83/EG på europeisk nivå för meprobamat-innehållande läkemedel för oralt bruk.

Diskussion om säkerhet

CHMP har granskat de tillgängliga uppgifter som lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning, men fann att dessa begränsade uppgifter inte var tillräckliga för att kunna dra en slutsats om säkerheten för meprobamat och förutsebarheten hos eventuellt förknippade risker. För att bedöma meprobamats säkerhetsprofil, och i synnerhet neurologiska och psykiatriska oönskade händelser såsom farmakologiskt beroende och allvarliga abstinensbesvär under normala användningsbetingelser, särskilt hos äldre, granskade CHMP uppgifterna från de säkerhetsövervakningsanalyser av säkerhetsdata om meprobamat som utförts av Lille CRPV. Dessa låg till grund för Afssaps beslut att tillfälligt återkalla godkännandena för försäljning för de berörda produkterna. Vid den första analysen granskades produkter som endast innehåller meprobamat, vilka indikerats som utsättningshjälp för alkoholberoende personer, med en behandlingstid på 1 till 3 veckor, och högst 12 veckor. Vid denna analys bedömdes den effekt som 2009 års riskminimeringsåtgärder (inskränkning av indikationerna, minskning av förpackningsstorleken och spridning av ett DHPC-brev) hade på deras riskprofil. Studieperioden definierades som perioden från juli 2009 till mars 2011 och de resulterande uppgifterna jämfördes med data från perioden från maj 2006 till juli 2009. Vid den andra analysen granskades en kombinationsprodukt innehållande meprobamat och aceprometazin, som indikerats för behandling av tillfällig sömnlöshet, med en behandlingstid på 2 till 5 dagar. Vid denna analys bedömdes den effekt som riskminimeringsåtgärderna (inskränkning av indikationen och dosen liksom minskning av förpackningsstorleken) hade på dess riskprofil. Studieperioden definierades som 1 oktober 2005 till 30 september 2010.

Vad gäller produkter som endast innehåller meprobamat, fastställdes 119 medicinskt bekräftade fall vid den första Lille CPRV-analysen efter att riskminimeringsåtgärderna genomförts, vilket motsvarade

uppgifterna för perioden strax före genomförandet, trots att patientexponeringen hade antagits gå ner, baserat på försäljningsuppgifter. Under studieperioden inträffade de huvudsakliga oönskade händelserna oftast i organsystemklasserna (SOC) centrala och perifera nervsystemet (29 procent) och procedurrelaterade skador/förgiftningar och komplikationer (12 procent). Andra vanliga organsystemklasser var psykiska störningar, hud och subkutan vävnad, samt blodet och lymfsystemet (6 till 9 procent vardera). De vanligaste allvarliga oönskade händelserna var koma (11 fall), medvetanderubbningar (16 fall), förvirringstillstånd (15 fall) och förgiftningar (33 fall, inräknat avsiktliga, oavsiktliga eller ospecificerade fall). 6 fall av inhalationspneumopati och 3 fall av missbruk/abstinens rapporterades. CHMP noterade att andelen äldre patienter gick ner med 10 procent under den aktuella studieperioden men att äldre patienter trots detta fortfarande är den främst drabbade åldersgruppen (40 procent av patienterna över 65 år och 32 procent av patienterna över 75 år). Oavsiktliga överdoseringar (högre än de rekommenderade doserna under flera dagar) inträffade hos 9 procent av patienterna. CHMP fann att dessa data identifierar en risk för farmakologiskt beroende, baserat på användningsdata från en databas över ersättningsanspråk som visar långvarig användning av meprobamat. Detta bekräftades av analysen, som fastställde 9 fall av missbruk/abstinens under studieperioden (3 allvarliga fall och 6 ej allvarliga fall). 7 dödsfall förknippade med meprobamat rapporterades under studieperioden (däribland 2 till följd av överdosering). Detta kan jämföras med de 15 dödsfall (däribland 7 till följd av överdosering) som registrerades under perioden maj 2006 till juli 2009. Slutligen noterade CHMP ett icke livshotande komafall, efter allvarlig leversvikt hos en cirrotisk patient. CHMP ansåg att patienter som behandlas för alkoholabstinens riskerar att få allvarliga biverkningar, med tanke på att leverfunktionen troligtvis är påverkad hos de flesta patienter med kroniska alkoholproblem.

Vad gäller kombinationsprodukterna meprobamat/aceprometazin, fastställde den andra Lille CPRV-analysen 365 medicinskt bekräftade fall under studieperioden, av vilka 277 (76 procent) registrerades som allvarliga (motsvarande 894 oönskade händelser), medan 88 registrerades som ej allvarliga (motsvarande 153 oönskade händelser). Som jämförelse registrerades 308 allvarliga och ej allvarliga rapporter under perioden 2001 till 2006. Analysen fann att rapporteringsfrekvensen för meprobamat/aceprometazin inte gick ner efter genomförandet av riskminimeringsåtgärderna. Under studieperioden inträffade de huvudsakliga oönskade händelserna oftast i organsystemen (SOC) centrala och perifera nervsystemet (34 procent), procedurrelaterade skador/förgiftningar och komplikationer (8 procent) och allmänna symtom (8 procent). De vanligaste allvarliga oönskade händelserna var koma (75 fall). Det förekom också rapporter om medvetanderubbningar (36 fall), fallolyckor (30 fall), hypotoni (26 fall) och förvirring och desorientering (20 fall). 30 dödsfall registrerades under studieperioden, av vilka 27 förknippades med användningen av psykotropa ämnen och 20 registrerades som överdoseringar. Sju komafall hade dödlig utgång. Ett samband med användningen av meprobamat/aceprometazin bedömdes som möjligt i samtliga fall. CHMP var oroad över den fastställda risken för farmakologiskt beroende, också under normala användningsbetingelser, såsom framgick av de 17 rapporterade fallen av farmakologiskt beroende och abstinensbesvär (13 allvarliga och 4 ej allvarliga fall). Under den muntliga förklaringen bekräftade också innehavaren av godkännandet för försäljning riskerna för allvarliga abstinensbesvär. I de övergripande rapporterna ingick patienter över 65 år i 22 procent av fallen och patienter 75 år och över i 13 procent av fallen. CHMP noterade den obetydliga nedgången av antalet äldre patienter, och framförde därför sin oro över den höga andelen äldre patienter som använde produkten. CHMP ansåg att de fastställda riskerna kvarstår trots de genomförda riskminimeringsåtgärderna, särskilt hos patienter över 65 års ålder som löper stor risk att råka ut för fallolyckor och förvirring.

Sammanfattningsvis noterade CHMP de 52 dödsfall som fastställdes (däribland 30 fall av överdosering) i de två franska säkerhetsövervakningsanalyserna, där ett samband med meprobamat bedömdes som möjligt. CHMP beaktade också den potentiellt störande effekten av samtidig medicinering då samtidig medicinering förekom i nästan samtliga fall, särskilt med psykotropa ämnen. CHMP ansåg dock att detta kan ha ökat risken för att drabbas av oönskade händelser med meprobamat genom de resulterande interaktionerna och att det därför inte kan uteslutas att meprobamat kan ha spelat en bidragande roll. Detta gäller särskilt för den äldre populationen.

CHMP granskade dessutom spontana fallrapporter som lämnats in till Eudravigilance-databasen och fastställde 18 fall av oavsiktlig överdosering, av vilka 17 hade dödlig utgång. CHMP noterade att meprobamat har ett relativt smalt terapeutiskt index med en brant dos-effektkurva, och fann därför att oavsiktliga överdoseringar är en allvarlig risk med meprobamat. Från samma uppsättning Eudravigilance-data noterade CHMP dessutom 11 fall av abstinensbesvär, av vilka en hade dödlig utgång. CHMP fann därför att meprobamat har en potential för farmakologiskt beroende efter långvarig användning, som leder till en risk för allvarliga abstinensbesvär som kan ha dödlig utgång. Slutligen noterade CHMP också en klinisk epidemiologisk studie av Kovacs et al, 2002, med 25 rapporterade fall av oavsiktlig överdosering med meprobamat.

Riskminimeringsåtgärder

CHMP noterade att de flesta innehavare av godkännande för försäljning svarade att de ansåg att deras produkters nytta-riskförhållande var positivt och att rutinmässiga säkerhetsövervakningsaktiviteter var tillräckligt för att ta itu med de fastställda säkerhetsproblemen. Som en följd av detta ansåg de att ytterligare riskminimeringsåtgärder inte behövdes. Vissa innehavare av godkännande för försäljning föreslog trots detta mindre ändringar av produktinformationen, särskilt vad gällde behandlingstiden. En innehavare av godkännande för försäljning föreslog att det enda sättet att reducera antalet frivilliga överdoseringar, utöver att begränsa behandlingstiden på det sätt som redan gjorts i Frankrike, skulle vara att begränsa användningen av produkten till sjukhusbruk. En innehavare av godkännande för försäljning ansåg att meprobamat har ett negativt nytta-riskförhållande vid indikationen för alkoholabstinens, och föreslog att indikationen i förekommande fall tas bort. CHMP granskade förslagen från innehavaren av godkännande för försäljning, men ansåg inte att de var tillräckliga för att reducera den identifierade risken med meprobamat. I synnerhet ansågs begränsningen till endast sjukhusbruk som opraktisk, med tanke på indikationerna och behandlingstiden.

CHMP noterade också de säkerhetsövervakningsanalyser av effekten av riskminimeringsåtgärderna för meprobamat och meprobamat/aceprometazin som genomförts i Frankrike. Dessa har inte gett någon signifikant eller tillräcklig minskning av den biverkningsincidens som förknippas med meprobamat, inte heller under normala användningsbetingelser. I synnerhet var användningen fortfarande betydande bland äldre patienter. Åtgärderna var heller inte tillräckliga för att ta itu med risken för farmakologiskt beroende och allvarliga abstinensbesvär. Sammanfattningsvis fann CHMP att det inte varit möjligt att fastställa några riskminimeringsåtgärder som under normala användningsbetingelser skulle tillräckligt reducera de identifierade riskerna förknippade med användningen av meprobamat till en kliniskt acceptabel nivå.

Diskussion om effekt

CHMP lade märke till att de tillgängliga uppgifterna om meprobamats effekt är begränsade vid vissa indikationer och obefintliga vid andra. Alla befintliga data är gamla och uppfyller inte nuvarande metodkrav. Sammanfattningsvis ansåg CHMP att de tillgängliga uppgifterna bara visade en mycket begränsad klinisk effekt av meprobamat vid dess godkända indikationer, även om effekten till stor del är oförändrad efter tilldelningen av det ursprungliga godkännandet för försäljning. CHMP noterade dessutom att meprobamat inte rekommenderas i de tillgängliga riktlinjerna för läkarpraxis för ångestbesvär, alkoholabstinens och migrän.

Övergripande nytta-riskbedömning

Sammanfattningsvis bedömde CHMP samtliga tillgängliga data, däribland svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning skriftligen och vid en muntlig förklaring, liksom de nationellt utförda franska säkerhetsövervakningsanalyserna.

Vad gäller säkerheten fann CHMP att ett antal allvarliga neurologiska (koma, medvetandeförlust) och psykiatriska (farmakologiskt beroende och abstinensbesvär) oönskade händelser, som kan vara allvarliga och potentiellt livshotande, har rapporterats vid användningen av meprobamat, också under normala användningsbetingelser. Äldre patienter utgör en betydande andel av patienterna och användningen inom denna population väcker farhågor, särskilt med tanke på den ökade risken för oönskade händelser till följd av interaktioner med samtidig medicinering. CHMP lade märke till att meprobamat har ett relativt smalt terapeutiskt index med en brant dos-effektkurva, vilket stöds av tillgängliga data som identifierade ett antal oavsiktliga överdoseringar som ofta var allvarliga, däribland dödsfall. CHMP fann därför att oavsiktliga överdoseringar är en allvarlig risk med meprobamat. CHMP fann också att meprobamat har en potential för farmakologiskt beroende efter långvarig användning, vilket leder till en risk för allvarliga abstinensbesvär som kan ha dödlig utgång. Slutligen ansåg CHMP att patienter som behandlas för alkoholabstinens riskerar att få potentiellt allvarliga biverkningar, till följd av nedsatt leverfunktion.

Vad gäller riskminimeringsåtgärder granskade CHMP de franska säkerhetsövervakningsanalyserna av effekten av riskminimeringsåtgärderna för meprobamat och meprobamat/aceprometazin och de begränsade ytterligare riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännandet för försäljning hade föreslagit. CHMP fann att inga riskminimeringsåtgärder kunde fastställas som i tillräcklig grad skulle reducera de identifierade risker som förknippas med användningen av meprobamat till en

kliniskt acceptabel nivå, särskilt vad gällde äldre patienter och risken för farmakologiskt beroende.

Dessutom ansåg CHMP att de tillgängliga uppgifterna bara visade en mycket begränsad klinisk effekt av meprobamat vid dess godkända indikationer, även om effekten till stor del är oförändrad efter tilldelningen av det ursprungliga godkännandet för försäljning.

Sammanfattningsvis beaktade CHMP de allvarliga neurologiska och psykiatriska oönskade händelser som förknippas med användningen av meprobamat, också under normala användningsbetingelser, risken för oavsiktliga överdoseringar och för farmakologiskt beroende associerat med abstinensbesvär, liksom de mycket begränsade kliniska fynden av meprobamat och den bristande effektiviteten hos de genomförda och föreslagna riskminimeringsåtgärderna. CHMP ansåg därvid att nytta-riskförhållandet för meprobamat-innehållande läkemedel för oralt bruk inte är positivt under normala användningsbetingelser. Efter att ha tillbörligt beaktat den allvarliga risken för abstinensbesvär rekommenderade CHMP att meprobamat skulle dras tillbaka från marknaden under en period på 15 månader. Detta för att garantera en säker utsättning av behandlingen eller byte för patienter som redan behandlas med meprobamat. Under denna period ska inga nya patienter sättas in på behandling med meprobamat.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén fann att ett antal allvarliga neurologiska och psykiatriska oönskade händelser, som kan vara allvarliga och potentiellt livshotande, har rapporterats vid användning av meprobamat, också under normala användningsbetingelser.
- Den betydande andelen äldre patienter och användningen inom denna population väckte farhågor hos kommittén, särskilt med tanke på den ökade risken för oönskade händelser till följd av interaktioner med samtidig medicinering.
- Kommittén lade märke till att meprobamat har ett relativt smalt terapeutiskt index och fann därför att oavsiktliga överdoseringar, som ofta är allvarliga och potentiellt livshotande, är en allvarlig risk med meprobamat.
- CHMP fann att meprobamat har en potential för farmakologiskt beroende under normala användningsbetingelser och att meprobamat till följd av detta också är förknippat med risken för allvarliga abstinensbesvär.
- CHMP anser att patienter som behandlas för alkoholabstinens riskerar att få potentiellt allvarliga biverkningar till följd av nedsatt leverfunktion.
- CHMP bedömde effekten av de franska riskminimeringsåtgärderna och av de begränsade ytterligare riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning, och fann att inga riskminimeringsåtgärder kunde identifieras som skulle tillräckligt reducera de identifierade riskerna förknippade med användning av meprobamat till en kliniskt acceptabel nivå.
- CHMP fann att de tillgängliga uppgifterna bara visade en mycket begränsad klinisk effekt av meprobamat vid dess godkända indikationer.
- CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet för meprobamat-innehållande läkemedel för oralt bruk inte är positivt under normala användningsbetingelser.

CHMP rekommenderar därför att Europeiska kommissionen tillfälligt upphäver godkännandet för försäljning av meprobamat-innehållande läkemedel som förtecknas i bilaga I i yttrandet i alla berörda medlemsstater i EU, vilket ska ske inom 15 månader efter antagandet av Europeiska kommissionens beslut. Detta för att garantera en säker utsättning av behandlingen eller byte för patienter som redan behandlas med meprobamat. Under denna period ska inga nya patienter sättas in på behandling med meprobamat.

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra måste innehavarna av godkännandet för försäljning tillhandahålla övertygande data som identifierar en patientpopulation hos vilken nyttan av meprobamat väger klart tyngre än dess fastställda risker (se bilaga III i yttrandet).