

| Estado-membro UE/EEE | Titular da autorização de introdução no mercado | Nome de fantasia | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|---|--------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Reino Unido | Chelonia Healthcare Limited, Boumpoulinas 11, 3rd Floor, Nicosia, CY-1060 CYPRUS | Meprate Tablets 400mg | 400 mg | comprimido | via oral |

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo meprobamato para uso oral (ver Anexo I)

O meprobamato é um derivado do carbamato que atua como um depressor do sistema nervoso central com atividade ansiolítica, sedativa e relaxante a nível muscular. Considera-se que o meprobamato apresenta um índice terapêutico relativamente estreito, com uma marcada curva de resposta à dose, que resulta num risco aumentado de sobredosagens acidentais com acontecimentos adversos graves e potencialmente fatais, incluindo coma, hipotensão profunda, hipotermia, paragem respiratória e choque cardiogénico. O meprobamato pode causar dependência física e psicológica e uma síndrome de abstinência potencialmente fatal, com ocorrência de delírio na sequência de uma retirada súbita, sobretudo após uma utilização prolongada, com efeitos farmacológicos semelhantes aos do álcool e dos barbitúricos, incluindo dentro da dosagem e da duração de tratamento normais, devido à natureza do medicamento. As formulações orais do meprobamato têm sido autorizadas na UE apenas como medicamentos sujeitos a receita médica. Está disponível como um medicamento único ou sob a forma de associações fixas com outras substâncias. São várias as indicações aprovadas em toda a Europa, incluindo assistência à desabituação alcoólica, tratamento de estados ansiosos, tratamento de tensão muscular, câibras ou estado espástico dos músculos voluntários, tratamento sintomático de distúrbios da função digestiva, tratamento de crises de enxaqueca e tratamento de insónia ocasional. O meprobamato pode induzir crises tónico-clónicas generalizadas nos indivíduos predispostos, o que pode constituir uma desvantagem durante a desabituação alcoólica, um estado que se caracteriza por um aumento da suscetibilidade às convulsões.

Na sequência de uma série de revisões da segurança e eficácia e análises de farmacovigilância do meprobamato realizadas em França, a autoridade nacional competente deste país (Afssaps) implementou medidas de minimização dos riscos com o propósito de reduzir os riscos identificados do meprobamato e deu início a análises nacionais de farmacovigilância para avaliar o impacto destas medidas. Duas recentes análises de farmacovigilância de dados de notificações espontâneas, realizadas pelo CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) de Lille e terminadas em 2011, não identificaram qualquer impacto significativo das medidas de minimização dos riscos implementadas e constataram a ausência de dados clínicos relativamente ao benefício destes medicamentos. Além disso, a Afssaps mostrou-se particularmente preocupada com os acontecimentos adversos nos doentes idosos. Por conseguinte, a Afssaps considerou que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo meprobamato é desfavorável e, a 25 de julho de 2011, notificou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua intenção de suspender as autorizações de introdução no mercado francesas dos medicamentos para uso oral contendo meprobamato, com entrada em vigor em janeiro de 2012. Em resultado disto, foi automaticamente iniciado um procedimento nos termos do artigo 107.º da Diretiva 2011/83/CE, a nível europeu, para os medicamentos contendo meprobamato para uso oral.

Discussão relativa à segurança

O CHMP reviu os dados disponíveis submetidos pelos titulares das AIM mas considerou que estes dados limitados eram insuficientes para tirar conclusões quanto à segurança do meprobamato e à previsibilidade de todos os eventuais riscos associados. Por conseguinte, com o intuito de avaliar o perfil de segurança do meprobamato, essencialmente os acontecimentos adversos neurológicos e psiquiátricos, incluindo a dependência farmacológica e os sintomas graves de abstinência em condições normais de utilização, sobretudo nos idosos, o CHMP reviu os dados das duas análises de farmacovigilância relativos aos dados de segurança do meprobamato realizadas pelo CRPV de Lille que estiveram na base da decisão da Afssaps de suspender as autorizações de introdução no mercado para os medicamentos em causa. A primeira análise reviu os medicamentos que contêm apenas meprobamato, indicados como auxiliares da desabituação nos indivíduos dependentes do álcool, com uma duração do tratamento de 1 a 3 semanas, num máximo de 12 semanas. Esta análise avaliou o impacto da implementação das medidas de minimização dos riscos de 2009 (restrição das indicações, redução da apresentação do medicamento e divulgação de uma DHPC (comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde)) sobre o seu perfil de risco. O período de estudo foi definido como o período de tempo que vai de julho de 2009 a março de 2011 e os dados resultantes foram comparados com os dados obtidos para o período entre maio de 2006 e julho de 2009. A segunda análise reviu um medicamento de associação contendo meprobamato e aceprometazina, indicado no tratamento da insónia ocasional, com uma duração do tratamento de 2 a 5 dias. Esta análise avaliou o impacto da

implementação das medidas de minimização dos riscos (restrição da indicação e da posologia bem como uma redução da apresentação do medicamento) sobre o seu perfil de risco. O período de estudo foi definido como o período entre 1 de outubro de 2005 e 30 de setembro de 2010.

Relativamente aos medicamentos que contêm apenas meprobamato, a primeira análise do CPRV de Lille identificou 119 casos clinicamente confirmados após a implementação das medidas de minimização dos riscos, o que foi semelhante aos dados para o período antes da implementação, apesar de se assumir uma redução da exposição dos doentes com base nos dados de vendas. Durante o período de estudo, os principais acontecimentos adversos notificados ocorreram, de um modo geral, nas classes de sistemas de órgãos (CSO) doenças do sistema nervoso (29%) e lesões/intoxicações e complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (12%). Outras CSO frequentes incluíram perturbações do foro psiquiátrico, afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e doenças do sangue e do sistema linfático (6 a 9% cada). Os acontecimentos adversos graves detetados com mais frequência incluíram comas (11 casos), perturbações do estado de consciência (16 casos), estados confusionais (15 casos) e intoxicações (33 casos, incluindo intoxicações deliberadas, acidentais ou não especificadas). Foram notificados 6 casos de pneumopatia por inalação e 3 casos de dependência/abstinência. O CHMP constatou que, apesar de ter ocorrido uma diminuição de 10% da percentagem de doentes idosos durante o período deste estudo, estes continuaram a ser a principal faixa etária afetada (40% dos doentes com idade superior a 65 anos e 32% dos doentes com idade superior a 75 anos). Casos de sobredosagem acidental (doses mais elevadas do que as recomendadas durante vários dias) ocorreram em 9% dos doentes. O CHMP considerou que os dados identificaram um risco de dependência farmacológica, com base nos dados de utilização extraídos de uma base de dados relativa ao acionamento de seguros que demonstra um uso prolongado do meprobamato. Isto foi confirmado pela análise, que identificou 9 casos de dependência/abstinência durante o período de estudo (3 casos graves e 6 casos não graves). Durante o período de estudo, foram notificados 7 casos fatais associados ao meprobamato (incluindo 2 causados por sobredosagens). Isto é comparável aos 15 casos fatais (incluindo 7 causados por sobredosagens) registados durante o período de maio de 2006 a julho de 2009. Por último, o CHMP registou um caso não fatal de coma, na sequência de insuficiência hepática grave, num doente cirrótico. Dada a probabilidade de a função hepática estar afetada na maioria dos doentes com problemas de álcool crónicos, o CHMP considerou que os doentes que estão a ser tratados para a desabitação alcoólica estão em risco de sofrer reações adversas graves.

Quanto aos medicamentos de associação meprobamato/aceprometazina, a segunda análise do CPRV de Lille identificou 365 casos clinicamente confirmados durante o período de estudo, 277 (76%) dos quais registados como graves (correspondentes a 894 acontecimentos adversos) e 88 registados como não graves (correspondentes a 153 acontecimentos adversos). Por comparação, foram registadas 308 notificações graves e não graves durante o período 2001-2006. A análise concluiu que a taxa de notificação para a associação meprobamato/aceprometazina não diminuiu após a implementação das medidas de minimização dos riscos. Durante o período de estudo, os principais acontecimentos adversos ocorreram, de um modo geral, nas classes de sistemas de órgãos (CSO) doenças do sistema nervoso (34%), complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (8%) e perturbações gerais (8%). Os acontecimentos adversos graves registados com mais frequência foram os comas (75 casos). Obtiveram-se também notificações de perturbações do estado da consciência (36 casos), quedas (30 casos), hipotensão (26 casos) e confusão e desorientação (20 casos). Durante o período de estudo, registaram-se 30 casos fatais, 27 dos quais associados à utilização de fármacos psicotrópicos e 20 registados como sobredosagens. Sete comas tiveram um desenlace fatal. A associação com o uso de meprobamato/aceprometazina foi considerada possível em todos os casos. O CHMP mostrou-se preocupado com o risco identificado de dependência farmacológica, incluindo em casos sob condições normais de utilização, conforme sugerido pelos 17 casos notificados de dependência farmacológica e sintomas de abstinência (13 graves e 4 não graves). Os riscos dos sintomas graves de abstinência foram igualmente reconhecidos pelo titular da AIM durante a explicação oral. As notificações globais envolveram doentes com idade superior a 65 anos em 22% dos casos e doentes com idade igual e superior a 75 anos em 13% dos casos. Ainda que tenha tomado conhecimento de uma ligeira diminuição do número de doentes idosos, o CHMP mostrou-se preocupado com a percentagem elevada de doentes idosos que utilizam o medicamento. O CHMP considerou que os riscos identificados persistiram, apesar das medidas de minimização dos riscos implementadas, sobretudo nos doentes com idade superior a 65 anos, cujo risco de quedas e confusão é elevado.

Em resumo, o CHMP tomou conhecimento dos 52 casos fatais identificados (incluindo 30 casos de sobredosagens) nas duas análises francesas de farmacovigilância, relativamente aos quais foi considerada possível uma associação com o meprobamato. O CHMP reconheceu ainda o potencial efeito gerador de confusão da medicação concomitante, dado que praticamente em todos os casos os

doentes estavam comedificados, sobretudo com fármacos psicotrópicos. Contudo, o CHMP considerou que isto pode ter aumentado os riscos de acontecimentos adversos com o meprobamato devido a interações e, por conseguinte, não é possível excluir o possível papel desempenhado pelo meprobamato. Esta é uma questão particularmente preocupante na população idosa.

O CHMP reviu também notificações espontâneas submetidas à base de dados Eudravigilance, tendo identificado 18 casos de sobredosagens acidentais, 17 dos quais fatais. Tendo tomado conhecimento de que o meprobamato apresenta um índice terapêutico relativamente estreito, com uma curva marcada da resposta à dose, o CHMP concluiu, por conseguinte, que as sobredosagens acidentais constituem um risco grave com o meprobamato. Com base no mesmo conjunto de dados da Eudravigilance, o CHMP tomou também conhecimento de 11 casos de sintomas de abstinência, um dos quais fatal. Por conseguinte, o CHMP concluiu que o meprobamato tem o potencial de provocar dependência farmacológica após uma utilização prolongada, o que leva a um risco de sintomas de abstinência que são graves e podem ser fatais. Por último, o CHMP tomou igualmente conhecimento de um estudo clínico epidemiológico da autoria de Kovacs *et al.*, 2002, que notificou a ocorrência de 25 casos de sobredosagens acidentais com o meprobamato.

Medidas de minimização dos riscos

O CHMP constatou que a maioria dos titulares das AIM respondeu que considerava positiva a relação risco-benefício dos seus medicamentos e que as atividades de farmacovigilância de rotina eram suficientes para colmatar as preocupações de segurança identificadas. Em consequência disto, consideraram desnecessárias medidas adicionais de minimização dos riscos. Não obstante, alguns titulares das AIM propuseram alterações menores na informação do medicamento, sobretudo no que se refere à duração do tratamento. Um titular da AIM sugeriu que, além da restrição da duração do tratamento já implementada em França, a única forma de reduzir o número de casos de sobredosagens voluntárias consistiria em restringir a utilização do medicamento exclusivamente ao uso hospitalar. Um outro titular da AIM considerou que a relação risco-benefício do meprobamato era negativa na indicação de desabituação alcoólica, tendo proposto eliminar essa indicação onde esta estivesse autorizada. O CHMP reviu as propostas dos titulares das AIM mas considerou-as insuficientes para reduzir o risco identificado do meprobamato. Mais especificamente, considerando a natureza das indicações e a duração do tratamento, a restrição ao uso hospitalar exclusivo não foi considerada prática.

O CHMP tomou também conhecimento das análises de farmacovigilância relativas ao impacto das medidas de minimização dos riscos para o meprobamato e a associação meprobamato/aceprometazina implementadas em França, que não resultaram numa redução quer significativa quer suficiente da incidência das reações adversas associadas ao meprobamato, incluindo em casos de condições normais de utilização. Mais especificamente, a utilização nos idosos manteve-se considerável. As medidas foram também inadequadas para lidar com o risco de dependência farmacológica e de sintomas de abstinência graves. Em conclusão, o CHMP considerou não ser possível identificar medidas de minimização dos riscos capazes de reduzir adequadamente os riscos identificados associados à utilização do meprobamato para um nível clinicamente aceitável dentro das condições normais de utilização.

Discussão relativa à eficácia

O CHMP constatou que os dados disponíveis relativos à eficácia do meprobamato são limitados em algumas indicações e inexistentes noutras. Os eventuais dados existentes são antigos e não cumprem os requisitos metodológicos atuais. Em conclusão, ainda que a eficácia se mantenha em grande medida inalterada desde a concessão da autorização de introdução no mercado inicial, o CHMP considerou que os dados disponíveis demonstravam apenas uma eficácia clínica extremamente limitada do meprobamato nas indicações aprovadas. O CHMP tomou também conhecimento de que as orientações de prática clínica para a perturbação de ansiedade, desabituação alcoólica e enxaqueca não recomendam a utilização do meprobamato.

Avaliação risco-benefício geral

Em resumo, o CHMP avaliou a totalidade dos dados disponíveis, incluindo as respostas submetidas pelos titulares das AIM por escrito e durante a explicação oral, bem como as avaliações de farmacovigilância francesas realizadas a nível nacional.

Relativamente à segurança, o CHMP considerou que foram notificados vários acontecimentos adversos

nerológicos (coma e perda de consciência) e psiquiátricos (dependência farmacológica e sintomas de abstinência) graves, que podem ser sérios e potencialmente fatais, associados à utilização do meprobamato, incluindo em condições normais de utilização. Os doentes idosos constituem uma percentagem considerável de doentes e a utilização nesta população é preocupante, sobretudo quando se considera o risco aumentado de acontecimentos adversos devido a interações com a medicação concomitante. O CHMP tomou conhecimento de que o meprobamato apresenta um índice terapêutico relativamente estreito, com uma curva marcada da resposta à dose, conforme fundamentado pelos dados disponíveis que identificaram uma série de sobredosagens acidentais, que foram muitas vezes graves e incluíram casos fatais. Por conseguinte, o CHMP concluiu que as sobredosagens acidentais constituem um risco grave com o meprobamato. O CHMP considerou também que o meprobamato tem o potencial de provocar dependência farmacológica após uma utilização prolongada, o que leva a um risco de sintomas de abstinência que são graves e podem ser fatais. Por último, o CHMP considerou que os doentes tratados com vista à desabitação alcoólica correm o risco de sofrer potenciais reações adversas graves devido a insuficiência da função hepática.

Relativamente às medidas de minimização dos riscos, o CHMP reviu as análises de farmacovigilância relativas ao impacto das medidas de minimização dos riscos para o meprobamato e a associação meprobamato/aceprometazina implementadas em França e as limitadas medidas adicionais de minimização dos riscos propostas pelos titulares das AIM. O CHMP concluiu não ser possível identificar medidas de minimização dos riscos capazes de reduzir adequadamente os riscos identificados associados à utilização do meprobamato para um nível clinicamente aceitável, sobretudo relativamente aos doentes idosos e ao risco de dependência farmacológica.

Além disso, ainda que a eficácia se mantenha em grande medida inalterada desde a concessão da autorização de introdução no mercado inicial, o CHMP considerou que os dados disponíveis demonstravam apenas uma eficácia clínica extremamente limitada do meprobamato nas indicações aprovadas.

Em conclusão, considerando os acontecimentos adversos neurológicos e psiquiátricos graves associados à utilização do meprobamato, incluindo em condições normais de utilização, o risco de sobredosagens acidentais e de dependência farmacológica associada aos sintomas de abstinência, os resultados clínicos extremamente limitados do meprobamato e a ausência de eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas e propostas, o CHMP considerou que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo meprobamato para uso oral não é positiva em condições normais de utilização. Considerando devidamente o risco grave de sintomas de abstinência, o CHMP recomendou que a retirada do meprobamato do mercado fosse implementada ao longo de um período de 15 meses, por forma a garantir a finalização segura dos tratamentos em curso ou a mudança dos doentes já a serem tratados com o meprobamato para um outro tratamento. Durante este período, o tratamento com o meprobamato não deve ser iniciado em novos doentes.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité considerou que foram notificados vários acontecimentos adversos neurológicos e psiquiátricos, que podem ser graves e potencialmente fatais, associados à utilização do meprobamato, incluindo em condições normais de utilização.
- O Comité expressou preocupações quanto à percentagem considerável de doentes idosos e quanto à utilização nesta população, sobretudo quando se considera o risco aumentado de acontecimentos adversos devido a interações com a medicação concomitante.
- O Comité tomou conhecimento de que o meprobamato apresenta um índice terapêutico relativamente estreito e, por conseguinte, considerou que as sobredosagens acidentais, que são muitas vezes graves e que podem ser fatais, constituem um risco grave com o meprobamato.
- O CHMP considerou que o meprobamato tem o potencial de provocar dependência farmacológica em condições normais de utilização e que, como consequência, o meprobamato está também associado a um risco de sintomas de abstinência graves.
- O CHMP considera que os doentes tratados com vista à desabitação alcoólica correm o risco de sofrer potenciais reações adversas graves devido a insuficiência da função hepática.