

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de las autorizaciones de comercialización presentados por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen meprobamato para uso oral (ver Anexo I)

El meprobamato es un derivado del carbamato que actúa como depresor del sistema nervioso central con actividad ansiolítica, sedante y relajante muscular. Se considera que tiene un índice terapéutico relativamente estrecho, con una curva de respuesta a la dosis muy pronunciada, lo que ocasiona un riesgo elevado de sobredosis involuntarias con acontecimientos adversos graves y potencialmente mortales, entre ellos coma, hipotensión profunda, hipotermia, paro respiratorio y choque cardiogénico. El meprobamato puede provocar dependencia física y psicológica y un síndrome de abstinencia potencialmente mortal con delirio ante una interrupción brusca, especialmente tras un uso prolongado, con efectos farmacológicos similares a los del alcohol y los barbitúricos, incluso dentro de la posología y duración del tratamiento normales, debido a la naturaleza del producto. Las formulaciones orales de meprobamato se han autorizado en la UE como productos que solo pueden dispensarse con receta médica. Están disponibles como un solo producto o en combinaciones fijas con otras sustancias. Existen diversas indicaciones aprobadas en Europa, entre ellas la ayuda para la abstinencia del alcohol, el tratamiento de los estados de ansiedad, el tratamiento de la tensión muscular, calambres o estado espástico de los músculos voluntarios, el tratamiento sintomático de los trastornos digestivos funcionales, el tratamiento de los ataques de jaqueca y el tratamiento del insomnio ocasional. El meprobamato puede inducir ataques tónicoclónicos generalizados en personas predispuestas, lo que puede suponer un inconveniente durante la abstinencia del alcohol, un trastorno que se caracteriza por un aumento de la propensión a las convulsiones.

Tras una serie de revisiones de seguridad y eficacia así como análisis de farmacovigilancia del meprobamato a nivel nacional en Francia, la autoridad nacional competente francesa (Afssaps) implantó medidas de minimización de riesgos para reducir los riesgos constatados del meprobamato e inició análisis nacionales de farmacovigilancia para evaluar la repercusión de dichas medidas. Dos análisis recientes de farmacovigilancia con datos de notificaciones espontáneas, llevados a cabo por el CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) de Lille y finalizados en 2011, no constataron ninguna repercusión significativa de las medidas de minimización de riesgos implantadas y señalaron la falta de datos clínicos sobre el beneficio de estos productos. Además, la Afssaps mostró especial preocupación por los acontecimientos adversos en pacientes ancianos. La Afssaps consideró por tanto que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen meprobamato era desfavorable y notificó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) el 25 de julio de 2011 su intención de suspender las autorizaciones de comercialización en Francia de los medicamentos orales que contienen meprobamato, con efectos a partir de enero de 2012. Como resultado, se inició automáticamente a nivel europeo un procedimiento de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen meprobamato para uso oral.

Debate sobre la seguridad

El CHMP revisó los datos disponibles presentados por los TAC, pero consideró que estos datos limitados eran insuficientes para alcanzar una conclusión sobre la seguridad del meprobamato y la previsibilidad de los riesgos asociados. Por tanto, para evaluar el perfil de seguridad del meprobamato, en particular los acontecimientos adversos neurológicos y psiquiátricos, entre ellos la farmacodependencia y los síntomas graves de abstinencia en condiciones normales de uso, especialmente en los ancianos, el CHMP revisó los datos de los dos análisis de farmacovigilancia de los datos de seguridad del meprobamato llevados a cabo por el CRPV de Lille, sobre los que se basó la decisión de la Afssaps de suspender las autorizaciones de comercialización de los productos afectados. El primer análisis revisó productos que contenían meprobamato solo, indicados como ayuda para la abstinencia en sujetos alcohólicos, con una duración del tratamiento de 1 a 3 semanas y un máximo de 12 semanas. Este análisis evaluó la repercusión de la implantación de las medidas de minimización de riesgos de 2009 (restricción de indicaciones, reducción del tamaño de los envases y circulación de una CDPS) sobre su perfil de riesgo. El período del estudio se definió entre julio de 2009 y marzo de 2011 y los datos resultantes se compararon con datos del período entre mayo de 2006 y julio de 2009. El segundo análisis revisó un producto combinado que contenía meprobamato junto con aceprometazina, indicado para el tratamiento del insomnio ocasional, con una duración del tratamiento de 2 a 5 días. Este análisis evaluó la repercusión de la implantación de las medidas de minimización de riesgos (restricción de la indicación y de la posología así como reducción del tamaño de los envases) sobre su perfil de riesgo. El período del estudio se definió entre el 1 de octubre de 2005 y el 30 de septiembre de 2010.

En cuanto a los productos que contenían meprobamato solo, el primer análisis del CPRV de Lille constató 119 casos médicamente confirmados tras la implantación de las medidas de minimización de riesgos, un número similar a los datos del período anterior a la implantación, a pesar de la supuesta reducción de la exposición de los pacientes, basada en los datos de ventas. Durante el periodo del estudio, los principales acontecimientos adversos registrados tuvieron lugar en las clases de órganos y sistemas (COS) de trastornos del sistema nervioso (29 %) y lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (12 %). Otras COS frecuentes fueron trastornos psiquiátricos, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos de la sangre y del sistema linfático (6-9 % cada una). Los acontecimientos adversos graves hallados con más frecuencia fueron casos de coma (11 casos), trastornos de la consciencia (16 casos), estados de confusión (15 casos) e intoxicaciones (33 casos, incluyendo las deliberadas, accidentales y no especificadas). Se registraron 6 casos de neumopatía por inhalación y 3 casos de adicción/abstinencia. El CHMP constató que a pesar del 10 % de reducción de la proporción de pacientes ancianos durante el actual período del estudio, los pacientes ancianos seguían siendo el principal grupo de edad afectado (el 40 % de los pacientes tenían más de 65 años y el 32 % de los pacientes tenían más de 75 años). Se produjeron casos de sobredosis accidental (dosis más elevadas que las recomendadas durante varios días) en un 9 % de los pacientes. El CHMP consideró que los datos constataban un riesgo de farmacodependencia, basándose en los datos de utilización obtenidos de una base de datos de reclamaciones que mostraba el uso prolongado de meprobamato. Esto se confirmó mediante el análisis, que constató 9 casos de adicción/abstinencia durante el período del estudio (3 casos graves y 6 casos no graves). Se registraron 7 defunciones asociadas al meprobamato durante el período del estudio (entre ellas 2 debidas a sobredosis). Esto es comparable a las 15 defunciones (entre ellas 7 debidas a sobredosis) registradas durante el período de mayo de 2006 a julio de 2009. Por último, el CHMP constató un caso de coma no mortal, tras una insuficiencia hepática grave, en un paciente cirrótico. El CHMP consideró que los pacientes en tratamiento para la abstinencia del alcohol corren riesgo de reacciones adversas graves, puesto que es probable que la función hepática esté afectada en la mayoría de los pacientes con problemas de alcoholismo crónico.

En cuanto a los productos combinados con meprobamato/aceprometazina, el segundo análisis del CPRV de Lille constató 365 casos médicamente confirmados durante el período del estudio, de los cuales 277 (76 %) se registraron como graves (correspondientes a 894 acontecimientos adversos) mientras que 88 se registraron como no graves (correspondientes a 153 acontecimientos adversos). En comparación, se notificaron 308 registros graves y no graves durante el período de 2001 a 2006. El análisis concluyó que la tasa de notificación para el meprobamato/aceprometazina no disminuyó tras la implantación de las medidas de minimización de riesgos. Durante el periodo del estudio, los principales acontecimientos adversos tuvieron lugar por lo general en las COS de trastornos del sistema nervioso (34 %), lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (8 %) y trastornos generales (8 %). Los acontecimientos adversos graves hallados con más frecuencia fueron casos de coma (75 casos). Hubo también notificaciones de trastornos de la consciencia (36 casos), caídas (30 casos), hipotensión (26 casos) y confusión y desorientación (20 casos). Se registraron 30 casos mortales durante el período del estudio, de los cuales 27 se asociaron al uso de fármacos psicotrópicos y 20 se registraron como sobredosis. Siete casos de coma tuvieron un desenlace mortal. La asociación con el uso de meprobamato/aceprometazina se consideró posible en todos los casos. El CHMP se inquietó por el riesgo constatado de farmacodependencia, incluso en casos con las condiciones de uso normales, como denotaban los 17 casos registrados de síntomas de farmacodependencia y abstinencia (13 graves y 4 no graves). El TAC reconoció también los riesgos de síntomas graves de abstinencia durante la alegación verbal. Los informes en su conjunto comprendían pacientes mayores de 65 años en el 22 % de los casos y pacientes mayores de 75 años en el 13 % de los casos. Aunque el CHMP tuvo en cuenta la pequeña reducción del número de pacientes ancianos, planteó su preocupación por la elevada proporción de pacientes ancianos que utilizaban el producto. El CHMP consideró que los riesgos constatados persisten, pese a las medidas de minimización de riesgos implantadas, en particular en pacientes mayores de 65 años, que corren alto riesgo de caídas y confusión.

En resumen, el CHMP tomó nota de los 52 casos mortales constatados (entre ellos 30 casos de sobredosis) en los dos análisis franceses de farmacovigilancia, para los que se consideró posible una asociación con el meprobamato. El CHMP reconoció también el posible efecto de confusión de la comedicación, ya que los pacientes se comedocaban en casi todos los casos, particularmente con fármacos psicotrópicos. No obstante, el CHMP consideró que esto puede haber incrementado los riesgos de acontecimientos adversos con el meprobamato debidos a las interacciones y por tanto no se puede excluir que el meprobamato pueda haber tenido un papel coadyuvante. Esto resulta especialmente preocupante en la población anciana.

El CHMP revisó también los casos clínicos espontáneos presentados a la base de datos EudraVigilance y constató 18 casos de sobredosis accidentales, de los cuales 17 fueron mortales. Apreciando que el meprobamato tiene un índice terapéutico relativamente estrecho, con una curva de respuesta a la dosis muy pronunciada, el CHMP concluyó por tanto que las sobredosis accidentales son un riesgo grave del meprobamato. Basándose en el mismo conjunto de datos de EudraVigilance, el CHMP constató también 11 casos de síntomas de abstinencia, de los cuales uno fue mortal. El CHMP concluyó por tanto que el meprobamato tiene potencial de farmacodependencia tras un uso prolongado, lo que ocasiona un riesgo de síntomas de abstinencia que son graves y pueden ser mortales. Por último, el CHMP tuvo en cuenta también un estudio epidemiológico clínico de Kovacs *et al.*, 2002, que registró 25 casos de sobredosis accidentales con meprobamato.

Medidas de minimización de riesgos

El CHMP tomó nota de que la mayoría de los TAC respondieron que consideraban positiva la relación riesgo/beneficio de sus productos y que las actividades de farmacovigilancia sistemática eran suficientes para abordar los problemas de seguridad identificados. En consecuencia, consideraban innecesario adoptar medidas de minimización de riesgos adicionales. Algunos TAC, no obstante, propusieron pequeñas modificaciones de la información del producto, en particular en relación con la duración del tratamiento. Un TAC sugirió que además de la restricción de la duración del tratamiento ya implantada en Francia, el único modo de reducir el número de casos de sobredosis voluntaria sería restringir el producto a un uso hospitalario solamente. Un TAC consideró que la relación riesgo/beneficio del meprobamato era negativa en la indicación de abstinencia del alcohol y propuso eliminar la indicación donde estuviera autorizada. El CHMP revisó las propuestas de los TAC pero las consideró insuficientes para reducir el riesgo constatado del meprobamato. En particular, la restricción a un uso hospitalario solamente no se consideró práctica, dada la naturaleza de las indicaciones y la duración del tratamiento.

El CHMP tuvo en cuenta también los análisis de farmacovigilancia de la repercusión de las medidas de minimización de riesgos para el meprobamato y el meprobamato/aceprometazina implantadas en Francia, que no dieron lugar a una reducción significativa ni suficiente de la incidencia de reacciones adversas asociadas al meprobamato, incluidos los casos en condiciones normales de uso. En particular, el uso en los ancianos seguía siendo considerable. Las medidas fueron también inadecuadas para abordar el riesgo de farmacodependencia y de síntomas graves de abstinencia. En conclusión, el CHMP consideró que no se podían identificar medidas de minimización de riesgos que pudieran reducir adecuadamente los riesgos constatados asociados al uso de meprobamato a un nivel clínicamente aceptable en condiciones normales de uso.

Debate sobre la eficacia

El CHMP apreció que los datos disponibles acerca de la eficacia del meprobamato son limitados en algunas indicaciones e inexistentes en otras. Los datos existentes son antiguos y no cumplen los requisitos metodológicos actuales. En conclusión, aunque la eficacia sigue siendo en buena medida la misma desde la concesión de la autorización de comercialización inicial, el CHMP consideró que los datos disponibles mostraban solamente una eficacia clínica muy limitada del meprobamato en sus indicaciones aprobadas. El CHMP constató también que las directrices de práctica médica disponibles para el trastorno de ansiedad, la abstinencia del alcohol y la jaqueca no recomiendan el meprobamato.

Evaluación general de riesgos y beneficios

En resumen, el CHMP evaluó la totalidad de los datos disponibles, incluidas las respuestas presentadas por los TAC por escrito y durante una alegación verbal, así como las evaluaciones de farmacovigilancia realizadas a nivel nacional en Francia.

En cuanto a la seguridad, el CHMP consideró que se han registrado diversos acontecimientos adversos graves neurológicos (coma, pérdida del conocimiento) y psiquiátricos (síntomas de farmacodependencia y abstinencia), que pueden ser graves y potencialmente mortales, con el uso de meprobamato, incluso en las condiciones de uso normales. Los pacientes ancianos constituyen una proporción considerable de los pacientes y el uso en esta población es causa de preocupación, especialmente teniendo en cuenta el aumento del riesgo de acontecimientos adversos debidos a interacciones con medicamentos concomitantes. El CHMP apreció que el meprobamato tiene un índice

terapéutico relativamente estrecho, con una curva de respuesta a la dosis muy pronunciada, como respaldan los datos disponibles que constataron una serie de sobredosis accidentales que resultaron con frecuencia graves, incluyendo defunciones. El CHMP concluyó por tanto que las sobredosis accidentales son un riesgo importante del meprobamato. El CHMP consideró también que el meprobamato tiene potencial de farmacodependencia tras un uso prolongado, lo que conduce a un riesgo de síntomas de abstinencia que son graves y pueden ser mortales. Por último, el CHMP consideró que los pacientes tratados para la abstinencia del alcohol corren riesgo de posibles reacciones adversas graves debido al deterioro de la función hepática.

En cuanto a las medidas de minimización de riesgos, el CHMP revisó los análisis de farmacovigilancia de la repercusión de las medidas de minimización de riesgos para el meprobamato y el meprobamato/aceprometazina implantadas en Francia y las limitadas medidas adicionales de minimización de riesgos propuestas por los TAC. El CHMP concluyó que no se podían identificar medidas de minimización de riesgos que redujeran a un nivel clínicamente aceptable los riesgos que se asocian al uso del meprobamato, especialmente en relación con los pacientes ancianos y el riesgo de farmacodependencia.

Además, aunque la eficacia sigue siendo en buena medida la misma desde la concesión de la autorización de comercialización inicial, el CHMP consideró que los datos disponibles mostraban solamente una eficacia clínica muy limitada del meprobamato en sus indicaciones aprobadas.

En conclusión, teniendo en cuenta los graves acontecimientos adversos neurológicos y psiquiátricos que se asocian al uso del meprobamato, incluso en las condiciones de uso normales, el riesgo de sobredosis accidentales y de farmacodependencia asociado a síntomas de abstinencia, las pruebas clínicas muy limitadas del meprobamato y la falta de eficacia de las medidas de minimización de riesgos implantadas y propuestas, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen meprobamato para uso oral no es positiva en las condiciones de uso normales. Teniendo debidamente en cuenta el grave riesgo de síntomas de abstinencia, el CHMP recomendó que se llevara a cabo la retirada del meprobamato del mercado a lo largo de un plazo de 15 meses, con el fin de garantizar la interrupción segura del tratamiento o el cambio de los pacientes en tratamiento con meprobamato. Durante este plazo no se debe iniciar el tratamiento de nuevos pacientes con meprobamato.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Habida cuenta que

- El Comité consideró que se han registrado diversos acontecimientos adversos neurológicos y psiquiátricos, que pueden ser graves y potencialmente mortales, con el uso de meprobamato, incluso en las condiciones de uso normales.
- El Comité planteó su preocupación acerca de la considerable proporción de pacientes ancianos y acerca del uso en esta población, especialmente considerando el aumento del riesgo de acontecimientos adversos debidos a interacciones con medicamentos concomitantes.
- El Comité apreció que el meprobamato tiene un índice terapéutico relativamente estrecho y por tanto consideró que las sobredosis accidentales, que son frecuentemente graves y pueden ser mortales, son un riesgo grave del meprobamato.
- El CHMP consideró que el meprobamato tiene potencial de farmacodependencia en las condiciones de uso normales y que, en consecuencia, se asocia también a un riesgo de síntomas graves de abstinencia.
- El CHMP consideró que los pacientes tratados para la abstinencia del alcohol corren riesgo de posibles reacciones adversas graves debido al deterioro de la función hepática.
- El CHMP consideró, basándose en la evaluación de la repercusión de las medidas de minimización de riesgos implantadas en Francia y en las limitadas medidas adicionales de minimización de riesgos propuestas por los TAC, que no se podían identificar medidas de minimización de riesgos que pudieran reducir adecuadamente los riesgos constatados asociados al uso de meprobamato a un nivel clínicamente aceptable.