

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentate dall'EMA

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica sui medicinali per uso orale contenenti meprobamato (vedere Allegato I)

Il meprobamato è un derivato del carbammato, che agisce con effetti depressivi sul sistema nervoso centrale manifestando attività ansiolitica, sedativa e miorilassante. Il meprobamato presenta un indice terapeutico relativamente ristretto con curva dose-risposta ripida; ciò porta a un aumento del rischio di sovradosaggio accidentale con conseguenti eventi avversi gravi e potenzialmente fatali, tra cui coma, ipotensione profonda, ipotermia, arresto respiratorio e shock cardiogeno. Il meprobamato può provocare dipendenza fisica e psicologica e sindrome da astinenza potenzialmente letale con delirio da improvvisa sospensione, in particolare dopo l'uso prolungato del farmaco, con effetti farmacologici simili a quelli dell'alcol e dei barbiturici, anche a dosaggio e durata del trattamento normali, dovuti alla natura del prodotto. Le formulazioni orali del meprobamato sono state autorizzate nell'UE come prodotti soggetti a prescrizione obbligatoria. Il meprobamato è disponibile come prodotto a singolo principio attivo oppure in combinazioni fisse con altre sostanze. In Europa, il farmaco è stato approvato per diverse indicazioni, ad esempio come coadiuvante nel trattamento dell'astinenza da alcol, per il trattamento degli stati d'ansia, per il trattamento della tensione muscolare, dei crampi o degli spasmi a carico dei muscoli volontari, per il trattamento sintomatico dei disturbi della funzione digestiva, per il trattamento degli attacchi di emicrania e per il trattamento dell'insonnia occasionale. Il meprobamato può indurre crisi tonico-cloniche generalizzate in soggetti predisposti; ciò rappresenta uno svantaggio nel corso del trattamento dell'astinenza da alcol, una condizione caratterizzata da un aumento della suscettibilità alle convulsioni.

In seguito a una serie di valutazioni sulla sicurezza e l'efficacia del meprobamato e ad analisi di farmacovigilanza condotte in Francia a livello nazionale, l'autorità nazionale francese competente (Afssaps) ha implementato alcune misure di minimizzazione del rischio allo scopo di ridurre i rischi riconosciuti del meprobamato e ha avviato vari studi di farmacovigilanza a livello nazionale per valutare l'impatto di queste misure. Due recenti analisi di farmacovigilanza sui dati provenienti da segnalazioni di casi spontanei, condotte dal CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) di Lille e terminate nel 2011, non hanno evidenziato alcun impatto significativo delle misure di minimizzazione del rischio implementate e hanno evidenziato la mancanza di dati clinici sul beneficio di questi prodotti. Inoltre, l'Afssaps ha manifestato particolare preoccupazione per i possibili eventi avversi nei pazienti anziani. Per questi motivi, l'Afssaps ha considerato non favorevole il rapporto rischi-benefici dei prodotti contenenti meprobamato e ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), in data 25 luglio 2011, la sua intenzione di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio in Francia dei medicinali per uso orale contenenti meprobamato, con efficacia a decorrere dal gennaio 2012. Di conseguenza è stata avviata automaticamente una procedura a livello europeo, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2011/83/CE, per i medicinali per uso orale contenenti meprobamato.

Discussione sulla sicurezza

Il CHMP ha esaminato i dati disponibili presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e ha ritenuto che questi dati limitati fossero insufficienti per trarre conclusioni sulla sicurezza del meprobamato e sulla possibilità di prevedere gli eventuali rischi a esso associati. Per questo motivo, al fine di valutare il profilo di sicurezza del meprobamato, in particolare gli eventi avversi di natura neurologica e psichiatrica, quali ad esempio la farmacodipendenza e i gravi sintomi da sospensione nelle normali condizioni d'uso, in particolare negli anziani, il CHMP ha esaminato i dati sulla sicurezza del meprobamato raccolti dalle due analisi di farmacovigilanza condotte dal CRPV di Lille, che hanno rappresentato il fondamento della decisione dell'Afssaps di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i prodotti interessati. La prima analisi ha esaminato i prodotti contenenti solo meprobamato, indicati per il trattamento coadiuvante dell'astinenza da alcol nei soggetti con dipendenza dall'alcol, con una durata di trattamento da 1 a 3 settimane per un massimo di 12 settimane. Questa analisi ha valutato l'impatto dell'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio adottate nel 2009 (restrizione delle indicazioni, riduzione del formato delle confezioni e diffusione di una DHPC) sul profilo di rischio di tali prodotti. La durata dello studio ha coperto il periodo compreso tra luglio 2009 e marzo 2011 e i dati ottenuti sono stati confrontati con i dati raccolti nel periodo compreso tra maggio 2006 e luglio 2009. La seconda analisi ha esaminato un prodotto di associazione contenente meprobamato e aceprometazina, indicato per il trattamento dell'insonnia occasionale, con una durata di trattamento di 2-5 giorni. Questa analisi ha valutato

l'impatto dell'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio (restrizione delle indicazioni e della posologia, riduzione del formato delle confezioni) sul profilo di rischio di tale prodotto. La durata dello studio ha coperto il periodo compreso tra il 1° ottobre 2005 e il 30 settembre 2010.

Per quanto riguarda i prodotti a base di solo meprobamato, la prima analisi del CPRV di Lille ha individuato 119 casi confermati clinicamente successivi all'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio, che risultavano simili a quelli riscontrati nel periodo precedente all'implementazione, nonostante una presunta riduzione dell'esposizione dei pazienti sulla base dei dati di vendita. Durante il periodo dello studio, i principali eventi avversi riportati erano rappresentati da patologie del sistema nervoso (29%) e da lesioni/intossicazioni e complicazioni da procedura (12%), in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC). Altri eventi avversi frequenti raggruppati in base alla classificazione per sistemi e organi erano rappresentati da disturbi psichiatrici, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo e patologie del sistema emolinfopoietico (6-9% ciascuno). Gli eventi avversi gravi più frequentemente riscontrati erano rappresentati da coma (11 casi), disturbi dello stato di coscienza (16 casi), stati confusionali (15 casi) e intossicazioni (33 casi, tra cui intossicazioni intenzionali, accidentali o non specificate). Sono stati inoltre riportati 6 casi di pneumopatia da inalazione e 3 casi di dipendenza/astinenza. Il CHMP ha evidenziato che, nonostante una riduzione del 10% nella percentuale dei pazienti anziani durante il periodo dello studio, la popolazione anziana continuava a rappresentare il gruppo d'età principalmente colpito (40% dei pazienti sopra i 65 anni e 32% dei pazienti sopra i 75 anni). Casi di sovradosaggio accidentale (dosi maggiori rispetto a quelle raccomandate, assunte per diversi giorni) si sono verificati nel 9% dei pazienti. In base ai dati di utilizzo rilasciati da una banca dati di segnalazioni che rivelavano un uso prolungato del meprobamato, il CHMP ha ritenuto che tali dati evidenziavano un rischio di farmacodipendenza. Ciò è stato confermato dall'analisi, che ha identificato 9 casi di dipendenza/astinenza durante il periodo dello studio (3 casi gravi e 6 casi non gravi). Durante il periodo dello studio, sono stati riportati 7 casi di decesso (tra i quali 2 per sovradosaggio) associati all'uso del meprobamato. Questo dato è comparabile con i 15 casi di decesso (tra i quali 7 per sovradosaggio) registrati durante il periodo compreso tra maggio 2006 e luglio 2009. Infine, il CHMP ha evidenziato un caso non mortale di coma conseguente a grave insufficienza epatica in un paziente affetto da cirrosi. È opinione del CHMP che i pazienti in corso di trattamento per l'astinenza da alcol siano a rischio di reazioni avverse gravi, considerata l'alta probabilità con cui la funzionalità epatica risulta compromessa nella maggior parte dei pazienti con problemi di alcolismo cronico.

Per quanto riguarda i prodotti di associazione meprobamato/aceprometazina, la seconda analisi del CPRV di Lille ha individuato 365 casi confermati clinicamente durante il periodo dello studio, dei quali 277 (76%) gravi (corrispondenti a 894 eventi avversi) e 88 considerati non gravi (corrispondenti a 153 eventi avversi). Di contro, 308 casi, gravi e non gravi, sono stati riportati nel periodo compreso tra il 2001 e il 2006. L'analisi ha concluso che il tasso di segnalazioni per il prodotto di associazione meprobamato/aceprometazina non si è ridotto in seguito all'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio. Durante il periodo dello studio, i principali eventi avversi erano rappresentati generalmente da patologie del sistema nervoso (34%), lesioni/intossicazioni e complicazioni da procedura (8%) e patologie sistemiche (8%), in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC). L'evento avverso grave riportato con maggiore frequenza era rappresentato dal coma (75 casi). Sono stati riportati anche disturbi dello stato di coscienza (36 casi), cadute (30 casi), ipotensione (26 casi), confusione e disorientamento (20 casi). Durante il periodo dello studio, sono stati riportati 30 casi di decesso, dei quali 27 associati all'uso di farmaci psicotropi e 20 causati da sovradosaggio. 7 casi di coma hanno avuto esito fatale. Per tutti i casi, è stata considerata possibile un'associazione con l'uso del meprobamato/aceprometazina. Il CHMP ha sollevato preoccupazioni in merito al rischio identificato di farmacodipendenza, anche nei casi di normali condizioni d'uso, come suggerito dai 17 casi riportati di farmacodipendenza e sintomatologia da astinenza (13 gravi e 4 non gravi). Il rischio di sintomatologia grave da astinenza è stato riconosciuto anche dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio durante la spiegazione orale. Tra tutte le segnalazioni, il 22% riguardava pazienti di età superiore ai 65 anni e il 13% pazienti di età superiore ai 75 anni. Anche se il CHMP ha rilevato una lieve riduzione del numero di pazienti anziani, ha comunque sollevato preoccupazioni in merito all'alta percentuale di pazienti anziani che utilizzano il prodotto. È opinione del CHMP che, nonostante le misure di minimizzazione del rischio implementate, i rischi identificati persistano, in particolare nei pazienti di età superiore ai 65 anni, ad alto rischio di cadute e stati confusionali.

In sintesi, il CHMP ha messo in rilievo i 52 casi di decesso (tra i quali 30 casi per sovradosaggio) registrati nelle due analisi di farmacovigilanza francesi, per i quali è stata considerata possibile un'associazione con il meprobamato. Il CHMP ha inoltre riconosciuto il potenziale effetto di confondimento attribuibile ai farmaci concomitanti, considerando che in quasi tutti i casi i pazienti erano sottoposti a terapia con farmaci concomitanti, in particolare con agenti psicotropi. Ad ogni modo

è opinione del CHMP che ciò possa aver aumentato il rischio di eventi avversi del meprobamato conseguenti a possibili interazioni e che pertanto non sia possibile escludere il fatto che il meprobamato abbia avuto un ruolo di concorso. Si tratta di un aspetto di particolare preoccupazione nel caso della popolazione anziana.

Il CHMP ha inoltre esaminato le segnalazioni di casi spontanei presentate alla banca dati EudraVigilance, identificando 18 casi di sovradosaggio accidentale, dei quali 17 sono risultati fatali. Considerando che il meprobamato presenta un indice terapeutico relativamente ristretto con curva dose-risposta ripida, il CHMP ha concluso che il sovradosaggio accidentale di meprobamato rappresenta un grave rischio. Sulla base della stessa serie di dati di EudraVigilance, il CHMP ha inoltre rilevato 11 casi di sintomatologia da sospensione, uno dei quali è risultato fatale. Il CHMP ha quindi concluso che il meprobamato presenta la capacità potenziale di indurre farmacodipendenza in seguito all'uso prolungato, con conseguente rischio di grave sintomatologia da sospensione che può essere fatale. Infine, il CHMP ha messo in rilievo i risultati ottenuti da uno studio clinico epidemiologico condotto da Kovacs et al. nel 2002, che riporta 25 casi di sovradosaggio accidentale di meprobamato.

Misure di minimizzazione del rischio

Il CHMP ha evidenziato che la maggior parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ha risposto di considerare favorevole il rapporto rischi-benefici dei propri prodotti e che le attività di farmacovigilanza di routine sono sufficienti per affrontare i problemi di sicurezza identificati. Di conseguenza, essi non considerano necessaria l'implementazione di ulteriori misure di minimizzazione del rischio. Tuttavia, alcuni titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno proposto modeste modifiche alle informazioni sul prodotto, con particolare riferimento alla durata del trattamento. Uno dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ha suggerito che, oltre alla limitazione sulla durata del trattamento già implementata in Francia, l'unico modo per ridurre il numero dei casi di sovradosaggio intenzionale sarebbe quello di limitare l'uso del prodotto al solo ambito ospedaliero. Uno dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ha considerato sfavorevole il rapporto rischi-benefici per l'indicazione relativa all'astinenza da alcol e ha pertanto proposto di eliminare questa indicazione dove sia stata autorizzata. Il CHMP ha esaminato le proposte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, considerandole tuttavia insufficienti per ridurre il rischio identificato del meprobamato. In particolare, la restrizione dell'uso al solo ambito ospedaliero non è stata giudicata pratica, considerata la natura delle indicazioni e la durata del trattamento.

Il CHMP ha inoltre messo in rilievo le analisi di farmacovigilanza sull'impatto delle misure di minimizzazione del rischio per il meprobamato e per l'associazione meprobamato/aceprometazina implementate in Francia, che non hanno determinato una riduzione significativa o sufficiente dell'incidenza delle reazioni avverse associate al meprobamato, anche in caso di normali condizioni d'uso. In particolare, l'uso nella popolazione anziana continuava a essere considerevole. Le misure risultavano inoltre inadeguate per affrontare il rischio di farmacodipendenza e di una grave sintomatologia da astinenza. In conclusione, è opinione del CHMP che non sia possibile identificare alcuna misura di minimizzazione del rischio in grado di ridurre adeguatamente, a un livello clinicamente accettabile, i rischi identificati associati all'uso del meprobamato in normali condizioni d'uso.

Discussione sull'efficacia

Il CHMP ha evidenziato che i dati disponibili sull'efficacia del meprobamato sono limitati per alcune indicazioni e inesistenti per altre. Tutti i dati esistenti sono superati e non soddisfano i requisiti delle attuali metodologie. In conclusione, mentre l'efficacia è rimasta ampiamente inalterata rispetto a quella indicata al momento della concessione dell'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio, è opinione del CHMP che i dati disponibili abbiano dimostrato soltanto un'efficacia clinica molto limitata del meprobamato in relazione alle indicazioni per le quali è approvato. Il CHMP ha inoltre sottolineato che le linee guida di pratica clinica disponibili per la gestione dei disturbi d'ansia, dell'astinenza da alcol e dell'emicrania non raccomandano l'uso del meprobamato.

Valutazione complessiva del rapporto rischi-benefici

In sintesi, il CHMP ha valutato tutti i dati disponibili, comprese le risposte presentate per iscritto e durante la spiegazione orale dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nonché le valutazioni di farmacovigilanza condotte in Francia a livello nazionale.

Per quanto riguarda la sicurezza, il CHMP ha considerato che, in associazione all'uso del meprobamato, anche nelle normali condizioni d'uso, sono stati riportati vari eventi avversi gravi di natura sia neurologica (coma, perdita di coscienza) sia psichiatrica (farmacodipendenza e sintomatologia da sospensione), che possono essere gravi e potenzialmente fatali. Una percentuale considerevole di pazienti è rappresentata da individui anziani e l'uso del prodotto in questa popolazione desta preoccupazione, specialmente se si considera l'aumento del rischio di eventi avversi dovuto alle interazioni con farmaci concomitanti. Il CHMP ha sottolineato che il meprobamato presenta un indice terapeutico relativamente ristretto con curva dose-risposta ripida, come indicato dai dati disponibili che hanno evidenziato vari casi di sovradosaggio accidentale, con conseguenze spesso gravi e anche fatali. Il CHMP ha pertanto concluso che il sovradosaggio accidentale rappresenta un grave rischio associato all'uso del meprobamato. Il CHMP ha inoltre considerato che il meprobamato presenta la capacità potenziale di indurre farmacodipendenza in seguito all'uso prolungato, con conseguente rischio di una grave sintomatologia da sospensione che può avere un esito fatale. Infine, è opinione del CHMP che i pazienti trattati per la sindrome da astinenza da alcol siano a rischio di potenziali reazioni avverse gravi conseguenti alla compromissione della funzionalità epatica.

Per quanto riguarda le misure di minimizzazione del rischio, il CHMP ha esaminato le analisi di farmacovigilanza sull'impatto delle misure di minimizzazione del rischio per il meprobamato e per l'associazione meprobamato/aceprometazina implementate in Francia e le limitate misure aggiuntive di minimizzazione del rischio proposte dai titolari delle autorizzazioni per l'immissione in commercio. Il CHMP ha concluso che non è stato possibile individuare alcuna misura di minimizzazione del rischio in grado di ridurre adeguatamente, a un livello clinicamente accettabile, i rischi identificati associati all'uso del meprobamato, specialmente in riferimento alla popolazione anziana e al rischio di farmacodipendenza.

Inoltre, mentre l'efficacia è rimasta ampiamente inalterata rispetto a quella indicata al momento della concessione dell'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio, è opinione del CHMP che i dati disponibili abbiano dimostrato soltanto un'efficacia clinica molto limitata del meprobamato in relazione alle indicazioni per le quali è approvato.

In conclusione, considerando i gravi eventi avversi di natura sia neurologica sia psichiatrica associati all'uso del meprobamato, anche nelle normali condizioni d'uso, il rischio di sovradosaggio accidentale e di farmacodipendenza associata a sintomatologia da sospensione, le evidenze cliniche molto limitate sul meprobamato e la mancanza di efficacia delle misure di minimizzazione del rischio implementate e proposte, è opinione del CHMP che il rapporto rischi-benefici dei medicinali per uso orale contenenti meprobamato non sia favorevole nelle normali condizioni d'uso. Prendendo in dovuta considerazione il grave rischio di una sintomatologia da sospensione, il CHMP ha raccomandato che il ritiro del meprobamato dal mercato debba essere effettuato in un arco di tempo di 15 mesi, al fine di assicurare che nei pazienti già in corso di trattamento con meprobamato l'interruzione dello stesso trattamento o il passaggio ad altri farmaci avvengano in sicurezza. Durante questo periodo nessun nuovo paziente dovrà iniziare il trattamento con meprobamato.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che:

- il comitato ha evidenziato che, in associazione all'uso del meprobamato, anche nelle normali condizioni d'uso, sono stati riportati vari eventi avversi di natura sia neurologica sia psichiatrica che possono essere gravi e potenzialmente fatali;
- il comitato ha sollevato preoccupazioni in merito alla considerevole percentuale di pazienti rappresentata da individui anziani e in merito all'utilizzo del prodotto in questa popolazione, specialmente considerando l'aumento del rischio di eventi avversi dovuto alle interazioni con farmaci concomitanti;
- il comitato ha evidenziato che il meprobamato presenta un indice terapeutico relativamente ristretto e ha pertanto ritenuto che il sovradosaggio accidentale, con conseguenze spesso gravi e anche fatali, rappresenti un grave rischio associato all'uso del meprobamato;
- il comitato ha ritenuto che il meprobamato ha la capacità potenziale di indurre farmacodipendenza in condizioni normali di utilizzo e che, di conseguenza, l'uso del meprobamato è anche associato al rischio di grave sintomatologia da sospensione;

- è opinione del CHMP che i pazienti trattati per l'astinenza da alcol siano a rischio di potenziali reazioni avverse gravi conseguenti alla compromissione della funzionalità epatica;
- il CHMP ha ritenuto che, in base alla valutazione dell'impatto delle misure di minimizzazione del rischio implementate in Francia e delle limitate misure aggiuntive di minimizzazione del rischio proposte dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, non sia possibile individuare alcuna misura di minimizzazione del rischio in grado di ridurre adeguatamente, a un livello clinicamente accettabile, i rischi identificati associati all'uso del meprobamato;
- il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili hanno dimostrato solo un'efficacia clinica molto limitata del meprobamato nelle indicazioni per le quali è stato approvato;
- il CHMP ha pertanto concluso che il rapporto rischi-benefici dei medicinali per uso orale contenenti meprobamato non è favorevole nelle normali condizioni d'uso.

Tutto ciò considerato, il CHMP ha raccomandato alla Commissione europea la sospensione, in tutti gli Stati membri interessati, delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti meprobamato elencati nell'Allegato I del parere, con efficacia entro 15 mesi dall'adozione della decisione della Commissione europea allo scopo di garantire che nei pazienti già in corso di trattamento con meprobamato l'interruzione dello stesso trattamento o il passaggio ad altri farmaci avvengano in sicurezza. Durante questo periodo nessun nuovo paziente dovrà iniziare il trattamento con meprobamato.

Al fine di ottenere la revoca della sospensione, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno fornire dati convincenti in grado di identificare una popolazione di pazienti per la quale i benefici del meprobamato siano chiaramente superiori ai relativi rischi identificati (vedere Allegato III del parere).