

## **ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA SUSPENSIÓN DE LAS  
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN CARISOPRODOL (véase Anexo I)

El carisoprodol es un medicamento de acción central que está indicado principalmente para el tratamiento a corto plazo de la lumbalgia aguda.

Los medicamentos que contienen carisoprodol se comercializan en Europa desde 1959 y están autorizados en varios Estados miembros de la UE (véase en el Anexo I la lista de medicamentos que contienen carisoprodol autorizados en la UE). Se presentan en forma de comprimidos y supositorios y se dispensan con receta médica en 12 Estados miembros de la UE. Todos los medicamentos que contienen carisoprodol en la UE están autorizados en virtud de procedimientos nacionales.

El 20 de abril de 2007, las autoridades competentes de Noruega (NoMA) emitieron una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, a la EMEA y a la Comisión Europea, en cumplimiento del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, de la decisión del titular de la autorización de comercialización, Actavis, de retirar voluntariamente el 1 de mayo de 2008 las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen carisoprodol en su Estado miembro. El titular de la autorización de comercialización decidió retirar voluntariamente la autorización tras la evaluación realizada por las autoridades competentes noruegas. En su evaluación, NoMA concluyó que el carisoprodol se asociaba a un mayor riesgo de abuso o adicción, intoxicación y acontecimientos relacionados con un deterioro psicomotor.

El CHMP debatió el asunto en su sesión plenaria de septiembre de 2007 y el procedimiento se inició de conformidad con el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, en dicha sesión del CHMP de septiembre de 2007.

#### Seguridad

Se ha demostrado que el carisoprodol se asocia a un riesgo de abuso, deterioro psicomotor e intoxicación. Algunas publicaciones científicas han analizado los efectos adversos de la intoxicación y el deterioro psicomotor. Se dispone, asimismo, de información sobre la notificación espontánea de casos y de informes de centros de toxicología en Europa y los Estados Unidos que indican problemas relacionados con intoxicaciones. Los tres estudios observacionales publicados en Noruega en 2007 pusieron también de manifiesto los signos de abuso y deterioro que ya se habían percibido con el sistema de notificación espontánea en Noruega. En uno de esos estudios se concluyó que los pacientes tratados con carisoprodol parecían tener un mayor riesgo de implicación en accidentes de tráfico con heridos. El estudio confirmó otro trabajo publicado anteriormente sobre el deterioro causado por el carisoprodol.

Dado que los estudios farmacológicos con carisoprodol se han limitado a estudios de dosis únicas, ha habido algunas incertidumbres acerca del mecanismo responsable de los efectos del carisoprodol y su asociación al propio carisoprodol o a alguno de sus metabolitos. En los resultados del estudio presentado durante este procedimiento se observaron sedación, deterioro psicomotor y otras alteraciones casi una hora y media después de la administración de carisoprodol, lo que indica que los efectos están causados por el propio carisoprodol y no por sus metabolitos.

La parte farmacocinética del estudio antes mencionado demostró que la curva de la concentración sanguínea del carisoprodol aumenta y luego disminuye rápidamente. Eso significa que las reacciones adversas al medicamento relacionadas con una concentración elevada de carisoprodol son más fáciles de identificar. Las concentraciones séricas de carisoprodol, junto con los resultados farmacodinámicos sobre somnolencia obtenidos en este estudio, confirman claramente los resultados del estudio observacional, según los cuales debería desaconsejarse tajantemente la conducción de vehículos debido a la somnolencia causada por el tratamiento con carisoprodol.

La ausencia de estudios recientes de seguridad que hayan comparado el carisoprodol con otros analgésicos con un perfil de seguridad mejor estudiado y disponibles para la misma indicación subraya la necesidad de una mayor investigación sistemática.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización han propuesto algunas actividades para reducir el riesgo al mínimo (como la restricción de la indicación, la recomendación de administrar el tratamiento únicamente a corto plazo, la presentación sólo en envases pequeños y el cambio a una categoría más restrictiva de prescripción). En Noruega, la mayor parte de estas actividades se implantaron ya en 1995, sin que tuvieran ningún efecto en la forma de recetar y usar el producto. En los estudios observacionales recientes, las pautas de prescripción siguieron distorsionadas. Desde este punto de vista, se considera que salvo que puedan vigilarse las medidas de minimización del riesgo y evaluarse con exactitud sus efectos, estas medidas no serán valiosas en la evaluación del uso de carisoprodol.

### **Relación entre beneficio y riesgo**

El carisoprodol se asocia a un riesgo de abuso, deterioro psicomotor e intoxicación.

La lumbalgia aguda es la única indicación que se ha documentado en tres estudios clínicos aleatorizados y controlados de carisoprodol 350 mg, realizados en las décadas de 1960 y 1970, y que no cumplen las normas actuales para los ensayos clínicos en fase III. En cuanto a otras indicaciones autorizadas en algunos países, la conclusión es que la eficacia no está documentada, sino que se basa en informes anecdóticos del efecto clínico. En la UE existen otras opciones para las indicaciones del carisoprodol.

Teniendo en cuenta todos estos factores, el CHMP ha concluido que la relación entre beneficio y riesgo del carisoprodol no puede considerarse favorable y ha recomendado la suspensión de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que figuran en el Anexo I.

## MOTIVOS PARA SUSPENDER LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

que el Comité ha examinado el procedimiento de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen carisoprodol;

que el Comité ha concluido que existen cada vez más pruebas del riesgo de abuso, deterioro psicomotor e intoxicaciones asociado al carisoprodol; que esos síntomas pueden atribuirse al bajo índice terapéutico del carisoprodol; que se han publicado algunos artículos en los que se describe su potencial de abuso, toxicidad y dependencia; y que, además, los datos facilitados por los centros de toxicología han confirmado estos problemas;

que el Comité ha considerado que el carisoprodol está indicado principalmente para la lumbalgia aguda, pero que debido a la naturaleza de la lumbalgia, se aprecia una tendencia al uso más crónico del medicamento, aumentando con ello el riesgo de dependencia; que, por lo tanto, resulta difícil en la práctica conseguir una pauta de uso segura de los medicamentos que contienen carisoprodol en muchos pacientes;

que el Comité ha estimado que la eficacia de los medicamentos que contienen carisoprodol está mal documentada; que sólo existen tres estudios relativamente antiguos en los que se demuestra su eficacia en la lumbalgia aguda y que no se ha demostrado la eficacia de diferentes pautas posológicas de carisoprodol y de productos combinados; que los titulares de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen carisoprodol no han presentado datos clínicos sólidos que demuestren la eficacia de carisoprodol y que, además, el CHMP ha tenido en cuenta la existencia de otros medicamentos eficaces y con un perfil de seguridad más favorable para el tratamiento de la lumbalgia aguda;

que el Comité, a la luz de los resultados citados, ha concluido que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen carisoprodol no es favorable;

el CHMP ha recomendado la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos que contienen carisoprodol que figuran en el Anexo I. Para levantar dicha suspensión, los titulares de las autorizaciones de comercialización tendrán que presentar lo siguiente:

- Datos que demuestren que los productos pueden utilizarse con seguridad teniendo en cuenta la información sobre intoxicaciones facilitada por los centros de toxicología europeos.
- Datos que demuestren una eficacia y una seguridad convincentes en ensayos clínicos correctamente diseñados (que incluyan un tratamiento de comparación) y datos que justifiquen la dosis propuesta.
- Medidas detalladas para minimizar el riesgo y formas de asegurar que el efecto de esas medidas pueda ser debidamente evaluado una vez implantadas.