

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΑΡΙΣΟΠΡΟΔΟΛΗ (Βλ. Παράρτημα Ι)

Η καρισοπροδόλη είναι μια φαρμακευτική ουσία που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ενδείκνυται κυρίως για τη βραχείας διάρκειας θεραπεία του οξέος άλγους στην οσφυϊκή μοίρα.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρισοπροδόλη διατίθενται στην Ευρώπη από το 1959 και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετά κράτη μέλη (για τον κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρισοπροδόλη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, βλέπε Παράρτημα Ι). Διατίθενται υπό μορφή δισκίων και υποθέτων και χορηγούνται κατόπιν συνταγογράφησης σε 12 κράτη μέλη της ΕΕ. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρισοπροδόλη και κυκλοφορούν στην ΕΕ έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τις εθνικές διαδικασίες.

Στις 20 Απριλίου 2007, η αρμόδια εθνική αρχή της Νορβηγίας δημοσίευσε μια ταχεία προειδοποίηση με την οποία ενημέρωνε τα κράτη μέλη, τον ΕΜΕΑ και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή βάσει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για την απόφαση της Actavis, κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, να αποσύρει εθελοντικά, από 1^{ης} Μαΐου 2008, τις άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρισοπροδόλη και κυκλοφορούν στα κράτη μέλη. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας αποφάσισε να προβεί στην εθελοντική απόσυρση βάσει της αξιολόγησης που διενεργήθηκε από την αρμόδια αρχή της Νορβηγίας. Η αρμόδια αρχή της Νορβηγίας, στην αξιολόγησή της απεφάνθη ότι η καρισοπροδόλη σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο κατάχρησης ή εθισμού, δηλητηρίασης και πρόκλησης λοιπών επεισοδίων ψυχοκινητικών βλαβών.

Η CHMP συζήτησε το θέμα κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της τον Σεπτέμβριο του 2007, οπότε και εκκινήθηκε η διαδικασία βάσει του άρθρου 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε.

Ασφάλεια

Υπάρχουν διαθέσιμες αποδείξεις ότι η καρισοπροδόλη σχετίζεται με τον κίνδυνο κατάχρησης, πρόκλησης ψυχοκινητικών βλαβών και δηλητηρίασης. Υπάρχουν αρκετές επιστημονικές δημοσιεύσεις που αναλύουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες δηλητηρίασης και ψυχοκινητικών βλαβών. Επιπλέον, υπάρχουν πληροφορίες από αυθόρμητες αναφορές καθώς και από αναφορές προερχόμενες από κέντρα δηλητηρίασης στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ ότι υπάρχουν προβλήματα σχετικά με δηλητηριάσεις. Οι τρεις μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν στη Νορβηγία το 2007 παρείχαν αποδείξεις για τις ενδείξεις κατάχρησης και πρόκλησης βλαβών, οι οποίες ταυτοποιήθηκαν από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών της Νορβηγίας. Σε μία εξ αυτών των μελετών εξήχθη το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λάμβαναν καρισοπροδόλη φαίνονταν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμπλοκής σε τροχαία ατυχήματα με επακόλουθο τον τραυματισμό ατόμων. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν προηγούμενα δημοσιευμένες εργασίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της καρισοπροδόλης.

Καθώς οι φαρμακολογικές μελέτες της καρισοπροδόλης περιορίζονται σε μελέτες μίας δόσης, έχουν ανακύψει ορισμένες αμφιβολίες σχετικά με τον μηχανισμό των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών της καρισοπροδόλης και με το κατά πόσο οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την καρισοπροδόλη αυτή καθαυτή ή με τους μεταβολίτες της. Στα αποτελέσματα της μελέτης τα οποία υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας, παρατηρήθηκαν επιδράσεις καταστολής, ψυχοκινητικές και λοιπές βλάβες περίπου 1,5 ώρα μετά την λήψη του φαρμάκου, καταδεικνύοντας ότι οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την καρισοπροδόλη αυτή καθαυτή και όχι με τους μεταβολίτες της.

Το φαρμακοκινητικό μέρος της εν λόγω μελέτης κατέδειξε ότι η καμπύλη συγκέντρωσης της καρισοπροδόλης στο αίμα αυξάνεται και μειώνεται ταχέως. Αυτό σημαίνει ότι οι ανεπιθύμητες

ενέργειες του φαρμάκου που σχετίζονται με τις υψηλές συγκεντρώσεις καρισοπροδόλης είναι ευκολότερο να προσδιοριστούν. Οι συγκεντρώσεις της καρισοπροδόλης στον ορό σε συνδυασμό με τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα σχετικά με την υπνηλία που προέκυψαν από την εν λόγω μελέτη, επιβεβαιώνουν με σαφήνεια τα αποτελέσματα της νορβηγικής μελέτης παρατήρησης, ότι δηλαδή πρέπει να διατυπωθούν αυστηρές προειδοποιήσεις για τον χειρισμό οχημάτων λόγω υπνηλίας που προκαλείται από τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής που περιέχει καρισοπροδόλη.

Η έλλειψη πρόσφατων μελετών ασφάλειας που να συγκρίνουν την καρισοπροδόλη με άλλα αναλγητικά σκευάσματα των οποίων το προφίλ ασφάλειας για την ίδια ένδειξη είναι καλύτερα μελετημένο, τονίζει την ανάγκη περαιτέρω συστηματικής διερεύνησης.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας διατύπωσαν προτάσεις που περιλάμβαναν διάφορες δράσεις για τον περιορισμό του κινδύνου (όπως ο περιορισμός της ένδειξης, η σύσταση για αποκλειστικά βραχείας διάρκειας θεραπεία, η παροχή μόνο μικρών συσκευασιών και η αυστηρότερου καθεστώτος συνταγογράφηση του προϊόντος). Στη Νορβηγία, οι περισσότερες από αυτές τις δράσεις εφαρμόζονται ήδη από το 1995 χωρίς καμία επίδραση στον τρόπο συνταγογράφησης και χρήσης του φαρμάκου. Στις πρόσφατες μελέτες παρατήρησης διαπιστώθηκε ότι τα πρότυπα συνταγογράφησης εξακολουθούν να παραποιούνται. Από αυτήν την άποψη, θεωρείται ότι εάν τα μέτρα περιορισμού του κινδύνου δεν τεθούν υπό παρακολούθηση και εάν η επίδρασή τους δεν αξιολογηθεί με ακρίβεια, τότε δεν μπορούν να αποτελέσουν αξιοποιήσιμο στοιχείο για την αξιολόγηση της χρήσης της καρισοπροδόλης.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Η καρισοπροδόλη σχετίζεται με τον κίνδυνο κατάχρησης, πρόκλησης ψυχοκινητικών βλαβών και δηλητηρίασης.

Το οξύ άλγος στην οσφυϊκή μοίρα αποτελεί τη μοναδική ένδειξη η οποία έχει τεκμηριωθεί από τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με τη χρήση 350 mg καρισοπροδόλης. Οι μελέτες αυτές διενεργήθηκαν στις δεκαετίες του '60 και του '70 και δεν πληρούν τα ισχύοντα πρότυπα των κλινικών δοκιμών φάσης III. Για τις λοιπές ενδείξεις που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε ορισμένες χώρες, πρέπει να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα δεν είναι τεκμηριωμένη, αλλά στηρίζεται σε μη δημοσιευμένες αναφορές περί κλινικής επίδρασης. Για τις εν λόγω ενδείξεις διατίθενται στην ΕΕ εναλλακτικές επιλογές.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ως άνω στοιχεία, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για την καρισοπροδόλη δεν κρίνεται θετική και εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα I.

ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι,

Η επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρισοπροδόλη.

Η επιτροπή απεφάνθη ότι υπάρχει αυξανόμενος αριθμός αποδείξεων για τον κίνδυνο κατάχρησης, πρόκλησης ψυχοκινητικών βλαβών και δηλητηρίασης που σχετίζεται με την καρισοπροδόλη. Τα εν λόγω συμπτώματα αποδίδονται στον χαμηλό θεραπευτικό δείκτη της καρισοπροδόλης. Έχουν δημοσιευθεί αρκετά άρθρα που περιγράφουν το ενδεχόμενο κατάχρησης, τοξικότητας και εξάρτησης. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα από πληροφορίες κέντρων δηλητηρίασης που επιβεβαιώνουν τις εν λόγω ανησυχίες.

Η επιτροπή έκρινε ότι η καρισοπροδόλη ενδείκνυται κατά βάση για το οξύ άλγος στην οσφυϊκή μοίρα. Όμως, λόγω της φύσης του άλγους, έχει προκληθεί η τάση χρόνιας χρήσης του φαρμάκου η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εξάρτησης. Ως εκ τούτου, για πολλούς ασθενείς είναι δύσκολο να επιτευχθεί στην πράξη ένα ασφαλές πρότυπο χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρισοπροδόλη.

Η επιτροπή έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρισοπροδόλη είναι ελλιπώς τεκμηριωμένη. Για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας στο οξύ άλγος στην οσφυϊκή μοίρα διατίθενται τρεις μόνο σχετικές παλαιές μελέτες. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη της αποτελεσματικότητας για διαφορετικές δοσολογίες της καρισοπροδόλης και για τα προϊόντα συνδυασμού. Οι ΚΑΚ των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρισοπροδόλη δεν έχουν παράσχει έγκυρα κλινικά δεδομένα που να μπορούν να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα της καρισοπροδόλης. Επιπλέον, η CHMP έλαβε υπόψη ότι για τη θεραπεία του οξέος άλγους στην οσφυϊκή μοίρα υπάρχουν άλλες αποτελεσματικές θεραπείες με πιο θετικό προφίλ ασφάλειας.

Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρισοπροδόλη δεν είναι πλέον θετική.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρισοπροδόλη και περιλαμβάνονται στο Παράρτημα Ι. Για την άρση της αναστολής οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παράσχουν:

- Δεδομένα που να καταδεικνύουν την ασφαλή χρήση των προϊόντων, λαμβανομένων υπόψη των πληροφοριών για τις δηλητηριάσεις από τα κέντρα δηλητηρίασης στην Ευρώπη.
- Δεδομένα που να καταδεικνύουν επαρκή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές κατάλληλα σχεδιασμένες (να περιλαμβάνουν ενεργό συγκριτή), καθώς και δεδομένα τεκμηρίωσης της προτεινόμενης δόσης.
- Λεπτομερή μέτρα περιορισμού του κινδύνου και τρόποι διασφάλισης κατάλληλης αξιολόγησης της επίδρασης των εν λόγω μέτρων αμέσως μετά την εφαρμογή τους.