LISA II

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING MÜÜGILUBADE PEATAMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

KARISOPRODOOLI SISALDAVATE RAVIMITE (vt I lisa) **TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE**

Karisoprodool on kesknärvisüsteemile toimet avaldav ravim, mis on põhiliselt näidustatud ägeda alaseljavalu lühiajaliseks raviks.

Karisoprodooli sisaldavaid ravimeid on turustatud Euroopas alates 1959. aastast ning neile on väljastatud müügiluba mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis (Euroopa Liidu müügiloaga karisoprodooli sisaldavate ravimite loetelu on esitatud I lisas). Nende hulgas on Euroopa Liidu 12 liikmesriigis retsepti alusel väljastatavad tabletid ja rektaalsuposiidid. Kõikidele karisoprodooli sisaldavatele ravimitele on antud Euroopa Liidus müügiluba riigisisese menetluse tulemusena.

Norra pädev asutus andis 20. aprillil 2007 kiirhoiatuse, milles teatas liikmesriikidele, Euroopa Ravimiametile ja Euroopa Komisjonile muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt müügiloa hoidja Actavise otsusest tühistada oma liikmesriigis vabatahtlikult alates 1. maist 2008 kõikide karisoprodooli sisaldavate ravimite müügiload. Müügiloa hoidja otsustas need vabatahtlikult tühistada Norra pädeva asutuse läbiviidud hindamise tulemusena. Norra pädev asutus jõudis oma hinnangus otsusele, et karisoprodooli kasutamine suurendas väärkasutuse ja sõltuvuse, mürgistuse ja psühhomotoorsete funktsioonide halvenemisega seotud nähtude ohtu.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arutas seda küsimust 2007. aasta septembris toimunud plenaaristungil ning menetlust muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 2 alusel alustati komitee 2007. aasta septembris toimunud koosolekul.

Ohutus

Karisoprodooliga seonduv väärkasutuse, psühhomotoorsete funktsioonide halvenemise ja mürgistuse oht on tõestatud. Mürgistuse ja psühhomotoorsete funktsioonide halvenemise esinemist kõrvalnähtudena on analüüsitud mitmes teaduslikus publikatsioonis. Peale selle viitavad mürgistustega seotud probleemidele andmed spontaansete teadete ning Euroopa ja USA mürgistuskeskustest saadud teadete kohta. Kolm Norras 2007. aastal avaldatud vaatlusuuringut näitasid ravimi väärkasutust ja funktsioonide halvenemist, mille kohta oli varem saadud andmeid Norra spontaansete teadete süsteemist. Ühes neist uuringutest jõuti järeldusele, et karisoprodooli kasutavatel patsientidel näis suurenevat vigastusi põhjustavatesse liiklusõnnetustesse sattumise oht. Selle uuringuga toetati varasemaid publikatsioone karisoprodooli kahjuliku mõju kohta tervisele.

Et karisoprodooli farmakoloogilistes uuringutes on piirdutud ühekordse annuse uurimisega, on olnud teataval määral ebaselge, milline on karisoprodooli täheldatud toimete mehhanism ja kas need on olnud seotud karisoprodooli enda või selle metaboliitidega. Käesoleva menetluse käigus esitatud uuringu tulemuste kohaselt täheldati sedatsiooni, psühhomotoorsete funktsioonide halvenemist ja seisundi muud halvenemist ligikaudu 1,5 tundi pärast manustamist, mis näitas, et need toimed seondusid karisoprodooli enda ja mitte selle metaboliitidega.

Eelmainitud uuringu farmakokineetika osa näitas, et karisoprodooli kontsentratsiooni veres näitav kõver tõuseb ja langeb kiiresti. See tähendab, et karisoprodooli suurte kontsentratsioonidega seotud kõrvalnähte on kergem tuvastada. Karisoprodooli seerumikontsentratsioonid koos selle uuringu farmakodünaamika tulemustega unisuse kohta kinnitasid selgelt Norra vaatlusuuringu tulemusi, mille kohaselt karisoprodooli sisaldavaid ravimeid kasutavaid patsiente tuleb kindlalt hoiatada, et nad unisuse tekkimise ohu tõttu ei juhiks mootorsõidukit.

Et puuduvad uuemad ohutusuuringud, milles karisoprodooli on võrreldud muude valuvaigistitega, mille ohutusprofiili sama näidustuse korral on uuritud paremini, on vaja edasisi süstemaatilisi uuringuid.

Müügiloa hoidjad on kavandanud mitut meedet riskide minimeerimiseks (näiteks näidustuse piiramine, soovitamine ainult lühiajaliseks raviks, turustamine ainult väikestes pakendites ja retseptinõuete rangemaks muutmine). Norras võeti enamik neist meetmetest juba 1995. aastal, ilma et see oleks mõjutanud ravimi määramist ja kasutamist. Hiljutistes vaatlusuuringutes täheldati ravimi määramisviisi jätkuvat moonutamist. Seda silmas pidades leitakse, et riskide minimeerimiseks võetud meetmetest võib olla karisoprodooli kasutamise hindamisel kasu vaid sel juhul, kui nende üle on võimalik teha järelevalvet ja nende mõju täpselt hinnata.

Kasulikkuse ja riski suhe

Karisoprodooliga seondub väärkasutuse, psühhomotoorsete funktsioonide halvenemise ja mürgistuse oht.

Kolmes 1960.–1970. aastatel tehtud randomiseeritud ja kontrollitud kliinilises uuringus, milles kasutati karisoprodooli 350 mg, ja mis praegustele III faasi kliiniliste uuringute nõuetele ei vasta, dokumenteeriti ainsa näidustusena äge alaseljavalu. Seoses teiste näidustustega, mille kohta on teatavates riikides müügiluba väljastatud, tuleb järeldada, et efektiivsust ei ole dokumenteeritud, vaid see põhineb kliinilise toime ebamäärastel tõenditel. Euroopa Liidus turustatakse nende näidustuste jaoks muid ravimeid.

Kõiki neid asjaolusid arvesse võttes jõudis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsusele, et karisoprodooli kasulikkuse ja riski suhet ei saa pidada soodsaks, ning soovitas I lisas loetletud ravimite müügiload peatada.

MÜÜGILUBADE PEATAMISE ALUSED

Arvestades, et:

inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt esitatud esildise karisoprodooli sisaldavate ravimite kohta;

komitee leidis, et on üha rohkem andmeid karisoprodooliga seotud väärkasutuse, psühhomotoorsete funktsioonide halvenemise ja mürgistuse riski kohta. Need sümptomid tulenevad karisoprodooli väikesest terapeutilisest indeksist. Ravimi võimalikku väärkasutamist, mürgistusi ja sõltuvust on kirjeldatud mitmes artiklis. Peale selle kinnitavad neid probleeme mürgistuskeskustest saadud andmed;

komitee leidis, et karisoprodool on näidustatud eelkõige ägeda alaseljavalu raviks, kuid et alaseljavalu iseloomu tõttu on kaldutud ravimit kasutama näidustusest kroonilisemalt, mis suurendab sõltuvuse riski. Sel põhjusel on paljude patsientide korral praktikas raske saavutada karisoprodooli sisaldavate ravimite ohutut kasutamist;

komitee leidis, et karisoprodooli sisaldavate ravimite efektiivsus on halvasti dokumenteeritud. Ravimi efektiivsus ägeda alaseljavalu korral on tõestatud ainult kolmes suhteliselt vanas uuringus. Karisoprodooli eri annuste efektiivsus ja selle efektiivsus kasutamisel koos teiste ravimitega on täiesti tõestamata. Karisoprodooli sisaldavate ravimite müügilubade hoidjad ei ole esitanud usaldusväärseid kliinilisi andmeid, mis võiksid näidata karisoprodooli efektiivsust. Peale selle märkis komitee, et ägeda alaseljavalu raviks on ka muid efektiivseid soodsama ohutusprofiiliga ravimeid,

jõudis komitee eelnimetatud tulemusi silmas pidades otsusele, et karisoprodooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam soodne.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas seepärast kõikide I lisas loetletud karisoprodooli sisaldavate ravimite müügiload peatada. Peatamise lõpetamiseks peavad müügilubade hoidjad esitama

- andmed, mis näitavad, et ravimeid saab kasutada ohutult, võttes arvesse Euroopa mürgistuskeskustest mürgistuste kohta saadud andmeid;

- sobiva ülesehitusega kliinilistest uuringutest (milles on kasutatud aktiivset võrdlusravimit) saadud andmeid, mis tõestavad veenvalt ravimi efektiivsust ja ohutust ning põhjendavad kavandatud annust;

- üksikasjalikud meetmed riskide minimeerimiseks ja viisid selliste võetud meetmete mõju adekvaatse hindamise tagamiseks.