

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA SUSPENSION DES  
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTES PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DES MEDICAMENTS CONTENANT DU CARISOPRODOL (voir l'annexe I)

Le carisoprodol est un médicament à action centrale, indiqué principalement pour le traitement de courte durée des lombalgies aiguës.

Des médicaments renfermant du carisoprodol sont disponibles en Europe depuis 1959 et sont autorisés dans plusieurs États membres de l'UE (voir l'annexe I pour la liste des médicaments contenant du carisoprodol autorisés dans l'UE). Ils comprennent des comprimés et des suppositoires délivrés sur ordonnance dans 12 États membres de l'UE. Au sein de l'Union européenne, tous les médicaments contenant du carisoprodol ont été autorisés suivant des procédures nationales.

Le 20 avril 2007, l'autorité compétente norvégienne (NoMA) a lancé une alerte rapide informant les États membres, l'EMA et la Commission européenne, conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de la décision du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Actavis, de retirer de sa propre volonté, à partir du 1<sup>er</sup> mai 2008, les autorisations de mise sur le marché octroyées pour les médicaments contenant du carisoprodol dans son État membre. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a décidé du retrait volontaire sur la base de l'évaluation réalisée par l'autorité compétente norvégienne. Dans son évaluation, la NoMA a conclu que le carisoprodol était associé à une augmentation du risque d'abus ou de dépendance, d'intoxication et d'événements liés à des troubles psychomoteurs.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a soumis le sujet à discussion lors de sa séance plénière de septembre 2007 et a engagé la procédure visée à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, au cours de la réunion du CHMP de septembre 2007.

#### Sécurité

Certains éléments démontrent que le carisoprodol est associé à un risque d'abus, de troubles psychomoteurs et d'intoxication. Il existe plusieurs publications scientifiques analysant les effets indésirables d'intoxication et de troubles psychomoteurs. En outre, l'on dispose d'informations, dans des rapports spontanés, ainsi que dans des rapports de centres antipoison en Europe et aux États-unis, sur l'existence de problèmes liés à des intoxications. Les trois études d'observation publiées en Norvège en 2007 ont fait apparaître les signaux d'abus et de troubles identifiés par le système de rapports spontanés de la Norvège. L'une de ces études a conclu que les patients recevant du carisoprodol semblaient présenter un risque accru d'implication dans des accidents de la circulation avec blessures à la personne. L'étude a étayé des travaux publiés antérieurement sur les répercussions du carisoprodol sur l'aptitude à conduire.

Les études pharmacologiques menées sur le carisoprodol se limitant à des études après administration unique, certaines incertitudes demeuraient quant au mécanisme des effets observés pour le carisoprodol et quant à savoir s'ils sont associés au carisoprodol lui-même ou à ses métabolites. Dans les résultats de l'étude qui a été soumise lors de cette procédure, la sédation, les troubles psychomoteurs et d'autres problèmes ont été observés environ 1 heure ½ après ingestion, indiquant qu'il s'agit d'effets associés au carisoprodol lui-même et non à ses métabolites.

La partie relative aux propriétés pharmacocinétiques de l'étude susmentionnée a montré que la courbe de la concentration sanguine du carisoprodol augmente et baisse rapidement. Cela signifie que les réactions indésirables au médicament liées à des concentrations élevées de carisoprodol sont plus faciles à identifier. Les concentrations sériques de carisoprodol, associées aux données pharmacodynamiques relatives à la somnolence identifiées dans cette étude, ont clairement confirmé les résultats de l'étude d'observation norvégienne, indiquant la nécessité d'avertissements clairs concernant l'utilisation de véhicules à moteur, en raison d'un risque de somnolence lors de la prise de médicaments contenant du carisoprodol.

L'absence d'études de sécurité récentes, comparant le carisoprodol à d'autres analgésiques avec un profil de sécurité mieux étudié, disponibles pour la même indication, souligne le besoin de recherches systématiques plus approfondies.

Plusieurs activités de minimisation du risque (telles que restriction de l'indication, recommandation limitée aux traitements de courte durée, délivrance de petits conditionnements uniquement et reclassement dans une catégorie de prescription plus restreinte) ont été proposées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché. En Norvège, la plupart de ces activités ont été mises en œuvre dès 1995, sans aucun effet sur la manière dont le médicament était prescrit et utilisé. Dans les études d'observation récentes, les schémas de prescription continuaient à être déformés. Dans ce contexte, il est considéré qu'à moins que les mesures de minimisation du risque puissent faire l'objet d'une surveillance et que leur impact puisse être évalué avec précision, lesdites mesures ne peuvent constituer un point valable dans l'évaluation de l'utilisation du carisoprodol.

### **Rapport bénéfice/risque**

Le carisoprodol est associé à un risque d'abus, de troubles psychomoteurs et d'intoxication.

Les lombalgies aiguës constituent la seule indication qui a été documentée par trois études cliniques randomisées et contrôlées utilisant du carisoprodol 350mg, réalisées dans les années 60 et 70 et qui ne répondent pas aux normes actuelles des études cliniques de phase III. Pour d'autres indications autorisées dans certains pays, il convient de conclure que l'efficacité n'est pas documentée, mais basée sur des rapports anecdotiques relatifs à l'effet clinique. Il existe d'autres options dans l'UE pour les indications concernées.

Compte tenu de tous ces éléments, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour le carisoprodol n'est pas considéré comme étant favorable et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I.

## MOTIFS DE LA SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant ce qui suit:

Le comité a instruit la procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du carisoprodol.

Le comité a conclu que les preuves de risques d'abus, de troubles psychomoteurs et d'intoxications associés au carisoprodol sont de plus en plus nombreuses. Ces symptômes sont attribuables à l'index thérapeutique faible du carisoprodol. Un certain nombre d'articles décrivant son risque potentiel d'abus, de toxicité et de dépendance ont été publiés. De plus, il existe des données provenant de centres antipoison confirmant ces inquiétudes.

Le comité a considéré que le carisoprodol est indiqué essentiellement pour les lombalgies aiguës, ce qui, en raison de la nature des lombalgies, a toutefois conduit à une tendance à une utilisation plus chronique du médicament, augmentant ainsi le risque de dépendance. Il est dès lors difficile, en pratique, de parvenir à un schéma d'utilisation en toute sécurité des médicaments contenant du carisoprodol chez de nombreux patients.

Le comité a estimé que l'efficacité des médicaments contenant du carisoprodol était mal documentée; seules trois études assez anciennes sont disponibles pour démontrer l'efficacité dans le traitement des lombalgies aiguës. La preuve de l'efficacité pour différents dosages en carisoprodol et pour des médicaments associés est totalement inexistante. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments contenant du carisoprodol n'ont fourni aucune donnée clinique solide, qui démontrerait l'efficacité du carisoprodol. De plus, le CHMP a pris note du fait qu'il existe d'autres médicaments efficaces présentant un profil de sécurité plus favorable pour le traitement des lombalgies aiguës.

Le comité a conclu, à la lumière des résultats ci-dessus, que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du carisoprodol n'est plus positif.

Le comité a dès lors recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant du carisoprodol énumérés à l'annexe I. Pour que la suspension soit levée, il faudrait que les titulaires des autorisations de mise sur le marché fournissent:

- des données démontrant que les médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité en prenant en compte les informations relatives aux intoxications des centres antipoison européens;
- des données démontrant une efficacité et une sécurité probantes, issues d'études cliniques conçues de façon appropriée (incluant un médicament actif de comparaison) et des données justifiant la dose proposée;
- des mesures détaillées de minimisation du risque et des moyens permettant d'assurer que leur impact soit correctement évalué une fois qu'elles auront été mises en place.