

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA SOSPENSIONE DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI CARISOPRODOL (cfr. Allegato I)

Il carisoprodol è un farmaco ad azione centrale indicato principalmente per il trattamento a breve termine della lombalgia acuta.

I medicinali che contengono carisoprodol sono disponibili in Europa dal 1959 e autorizzati in diversi Stati membri dell'Unione europea (cfr. Allegato I per l'elenco dei medicinali che contengono carisoprodol autorizzati nell'UE). Tali medicinali comprendono compresse e supposte disponibili su prescrizione medica in 12 Stati membri dell'UE. Tutti i medicinali che contengono carisoprodol nell'UE sono autorizzati in base alle procedure nazionali.

Il 20 aprile 2007, l'autorità competente norvegese (NoMA) ha avviato una procedura di allerta rapida informando gli Stati membri, l'EMA e la Commissione europea, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, della decisione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Actavis di ritirare volontariamente, a partire dal 1° maggio 2008, le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti carisoprodol nel suo Stato membro. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha deciso per il ritiro volontario sulla base della valutazione condotta dall'autorità competente norvegese. Nella sua valutazione, la NoMA ha stabilito che il carisoprodol era associato a un maggior rischio di abuso o assuefazione, intossicazione e reazioni associate ad alterazioni psicomotorie.

Il CHMP ha discusso la questione in occasione della sua riunione plenaria del settembre 2007 e la procedura, in conformità all'articolo 107(2) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, è stata avviata in occasione della riunione del CHMP del settembre 2007.

Sicurezza

Sono disponibili dati che provano che carisoprodol è associato al rischio di abuso, alterazioni psicomotorie e intossicazione. Vi sono diverse pubblicazioni scientifiche che analizzano gli effetti indesiderati di intossicazione e alterazioni psicomotorie. Sono inoltre disponibili informazioni su segnalazioni spontanee e segnalazioni dei centri antiveleni in Europa e negli Stati Uniti secondo cui vi sono problemi associati a intossicazione. I tre studi osservazionali pubblicati in Norvegia nel 2007 hanno provato i segnali di abuso e gli effetti dannosi identificati dal sistema di segnalazione spontanea in Norvegia. In uno di questi studi, si è stabilito che i pazienti che ricevevano carisoprodol sembravano essere più a rischio di restare coinvolti in incidenti stradali con conseguenti lesioni personali. Lo studio ha dato sostegno al lavoro precedentemente pubblicato sugli effetti dannosi del carisoprodol.

Dal momento che gli studi farmacologici su carisoprodol si sono limitati a studi su singole dosi, ci sono state alcune incertezze in merito al meccanismo degli effetti osservati di carisoprodol e sul fatto che possano essere correlati allo stesso carisoprodol o ai suoi metaboliti. Nei risultati dello studio che è stato presentato durante questa procedura gli effetti osservati quali sedazione, alterazioni psicomotorie e altre reazioni indesiderate si sono manifestati circa 1,5 ore dopo l'ingestione, ad indicare che tali effetti sono associati allo stesso carisoprodol e non ai suoi metaboliti.

La parte del suddetto studio che sperimentava le caratteristiche farmacocinetiche ha dimostrato che la curva di concentrazione nel sangue del carisoprodol aumenta e diminuisce rapidamente. Ciò significa che le reazioni indesiderate del farmaco associate ad alte concentrazioni di carisoprodol sono più facili da identificare. Le concentrazioni sieriche di carisoprodol, insieme ai risultati farmacodinamici sulla sonnolenza riscontrati in questo studio, hanno confermato chiaramente i risultati dello studio osservazionale norvegese secondo cui, quando si usano medicinali contenenti carisoprodol, devono esserci forti avvertenze contro l'uso di veicoli a motore a causa della sonnolenza.

La mancanza di studi di sicurezza recenti che mettano a confronto carisoprodol con altri prodotti analgesici dal profilo di sicurezza meglio studiato e disponibili per la stessa indicazione sottolinea la necessità di ulteriori studi sistematici.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno proposto diverse attività di minimizzazione del rischio (ad es. la limitazione delle indicazioni, la raccomandazione di trattamenti solo a breve termine, la fornitura solo di confezioni piccole e la modifica della categoria di prescrizione in una più restrittiva). In Norvegia, la maggior parte di queste attività è stata messa in pratica già nel 1995 senza alcun effetto sul modo in cui è stato prescritto e impiegato il prodotto. Nei recenti studi osservazionali, gli schemi di prescrizione continuavano a essere deformati. Da questo punto di vista, si ritiene che, a meno che le misure di minimizzazione del rischio possano essere tenute sotto controllo e il loro impatto possa essere calcolato con precisione, queste non possano costituire un punto importante nella valutazione dell'impiego di carisoprodol.

Beneficio/rischio

Carisoprodol è associato al rischio di abuso, alterazioni psicomotorie e intossicazione.

La lombalgia acuta è la sola indicazione che sia stata documentata da tre studi clinici randomizzati, controllati con l'impiego di carisoprodol 350 mg condotti negli anni 60 e 70 e che non rispondono alle norme attuali degli studi clinici di Fase III. Per altre indicazioni autorizzate in alcuni paesi, bisogna concludere che l'efficacia non è documentata ma si basa su segnalazioni aneddotiche dell'effetto clinico. Nell'UE sono disponibili opzioni alternative per le indicazioni in questione.

Tenendo in considerazione tutti questi elementi, il CHMP ha stabilito che il rapporto beneficio/rischio di carisoprodol non può considerarsi favorevole e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali indicati nell'Allegato I.

MOTIVI DELLA SOSPENSIONE DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che

il Comitato ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti carisoprodol;

il Comitato ha stabilito che vi sono sempre più dati che confermano il rischio associato a carisoprodol di abuso, alterazioni psicomotorie e intossicazione; questi sintomi sono attribuibili al basso indice terapeutico di carisoprodol; sono stati pubblicati diversi articoli che descrivono il suo potenziale di abuso, tossicità e dipendenza; inoltre, ci sono i dati dei centri antiveleni che confermano queste preoccupazioni;

il Comitato ha tenuto conto del fatto che carisoprodol è indicato principalmente per la lombalgia acuta, tuttavia, in virtù della natura stessa del dolore lombare, questo ha portato a una tendenza d'impiego più cronico del farmaco, con conseguente aumento del rischio di dipendenza; pertanto, nella pratica, in molti pazienti è difficile seguire un modello d'impiego sicuro dei prodotti che contengono carisoprodol;

il Comitato ha considerato il fatto che l'efficacia dei prodotti contenenti carisoprodol è scarsamente documentata; sono disponibili solo tre studi relativamente datati a dimostrazione dell'efficacia nella lombalgia acuta; la prova dell'efficacia dei diversi dosaggi di carisoprodol e dei farmaci combinati è completamente assente; i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti carisoprodol non hanno fornito dati clinici validi che dimostrerebbero l'efficacia di carisoprodol; inoltre, il CHMP ha tenuto conto del fatto che sono disponibili altri farmaci efficaci dal profilo di sicurezza più favorevole per il trattamento della lombalgia acuta;

il Comitato, alla luce delle considerazioni di cui sopra, ha stabilito che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali che contengono carisoprodol non è più favorevole,

il CHMP ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti carisoprodol elencati nell'Allegato I. Affinché la sospensione possa essere revocata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero fornire:

- dati che dimostrino che i prodotti possono essere utilizzati in sicurezza tenendo conto delle informazioni sulle intossicazioni fornite dai centri antiveleni in Europa;
- dati che dimostrino efficacia e sicurezza convincenti ottenuti da studi clinici ben concepiti (comprendenti un farmaco di confronto attivo) e dati che giustifichino la dose proposta;
- misure dettagliate di minimizzazione del rischio e modi per assicurare che, una volta messe in atto tali misure, il loro impatto possa essere adeguatamente valutato.