

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJ ZA PROMET, KI JIH
JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO KARISOPRODOL (glejte Dodatek I)

Karisoprodol je centralno delujoče zdravilo, ki je v glavnem indicirano za kratkotrajno zdravljenje akutnih bolečin v spodnjem delu hrbta.

Zdravila, ki vsebujejo karisoprodol, so v Evropi na voljo od leta 1959 in so odobrena v številnih državah članicah EU (za seznam zdravil, ki vsebujejo karisoprodol in so odobrena v EU, glejte Dodatek I). Zdravila so v obliki tablet in svečk in so na voljo na recept v 12 državah članicah EU. Vsa zdravila, ki vsebujejo karisoprodol, so v EU odobrena v skladu z nacionalnimi postopki.

Dne 20. aprila 2007 je norveški pristojni organ (NoMA) izdal nujno obvestilo, s katerim je v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami obvestil države članice, agencijo EMEA in Evropsko komisijo o odločitvi imetnika dovoljenj za promet z zdravili, družbe Actavis, da bo s 1. majem 2008 v državi članici prostovoljno umaknila dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo karisoprodol. Imetnik dovoljenja za promet se je odločil za prostovoljni umik na osnovi presoje, ki jo je izvedel nacionalni pristojni organ Norveške. V svoji presoji je norveški pristojni organ zaključil, da je zdravilna učinkovina karisoprodol povezana s povečanim tveganjem za zlorabo ali odvisnost, zastrupitev in dogodke, ki so povezani s psihomotorično prizadetostjo.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je o tem razpravljal na plenarnem zasedanju septembra 2007, postopek v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami pa se je začel na seji CHMP septembra 2007.

Varnost

Na voljo so dokazi, da je učinkovina karisoprodol povezana s tveganjem za zlorabo, psihomotorično prizadetost in zastrupitev. Na voljo je več znanstvenih publikacij, ki analizirajo neželene učinke zastrupitve in psihomotorične prizadetosti. Poleg tega obstajajo informacije o spontanih poročilih, kot tudi poročila iz centrov za zastrupitve v Evropi in v ZDA, ki navajajo, da obstajajo težave, povezane z zastrupitvami. V treh opazovalnih študijah, ki so bile objavljene na Norveškem leta 2007, so dokazali znake zlorabe in prizadetosti, ki so jih v okviru sistema spontanega poročanja zabeležili na Norveškem. V eni od teh študij so zaključili, da je bilo pri bolnikih, ki so prejeli karisoprodol, povečano tveganje udeležbe v prometnih nesrečah s telesnimi poškodbami. Študija je podprla predhodno objavljene prispevke, ki so obravnavali škodljive učinke karisoprodola.

Ker so bile farmakološke študije karisoprodola omejene na študije uporabe enega samega odmerka, so obstajale nekatere nejasnosti glede mehanizma opaženih učinkov karisoprodola in stopnje, do katere so ti povezani s samim karisoprodolom ali njegovimi presnovki. V rezultatih študije, ki je bila predložena v tem postopku, so ugotovili sedacijo, psihomotorično prizadetost in druge prizadetosti približno 1,5 ure po zaužitju, kar je kazalo na to, da so ti učinki povezani s samim karisoprodolom in ne njegovimi presnovki.

Farmakokinetični del zgoraj omenjene študije je pokazal, da krivulja koncentracije karisoprodola v krvi hitro zraste in hitro pade. To pomeni, da je lažje identificirati neželene reakcije na zdravila, ki so povezane z visokimi koncentracijami karisoprodola. Serumske koncentracije karisoprodola in farmakodinamični rezultati glede somnolence iz te študije so jasno potrdili rezultate norveške opazovalne študije, po kateri bi morala obstajati jasna opozorila, ki odsvetujejo uporabo motornih vozil zaradi nevarnosti somnolence, ki se pojavi pri uporabi zdravil s karisoprodolom.

Ker ni novejših študij varnosti, v katerih bi primerjali karisoprodol z drugimi analgetičnimi zdravili, ki imajo boljše raziskano varnostni profil za isto indikacijo, je potrebno nadaljnje sistematično raziskovanje.

Imetniki dovoljenj za promet so predlagali več ukrepov za zmanjšanje tveganja (kot so omejitve indikacije, priporočilo za kratkotrajno zdravljenje, oblikovanje manjših pakiranj in sprememba kategorije predpisovanja v bolj restriktivno). Na Norveškem so večino teh aktivnosti začeli izvajati že leta 1995 brez kakršnegakoli učinka na način predpisovanja in uporabe zdravila. V zadnjih opazovalnih študijah so še vedno opazili popačen vzorec predpisovanja. Zaradi tega je bilo sprejeto mnenje, da ukrepi za zmanjšanje tveganja ne bodo koristni pri vrednotenju rabe karisoprodola, če se le-ti ne bodo nadzorovali, njihovi učinki pa natančno vrednotili.

Koristni učinki/tveganje

Karisoprodol je povezan s tveganjem za zlorabo, psihomotorično prizadetost in zastrupitev.

Akutne bolečine v spodnjem delu hrbta so edina indikacija, ki so jo dokumentirali v treh randomiziranih, nadzorovanih kliničnih študijah karisoprodola 350 mg, ki pa so bile izvedene že v šestdesetih in sedemdesetih letih in ne izpolnjujejo današnjih kriterijev III. faze kliničnih preizkušanj. Za druge indikacije, ki so odobrene v nekaterih državah, velja, da učinkovitost ni dokumentirana, temveč temelji na ustnih poročilih o kliničnih učinkih. Za omenjene indikacije so v EU na voljo tudi druge možnosti.

Ob upoštevanju vseh naštetih elementov je CHMP prišel do zaključka, da je razmerje med koristmi in tveganji za karisoprodol neugodno, in je priporočil umik dovoljenj za promet z zdravili, ki so navedena v Dodatku I.

PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILI

Ob upoštevanju naslednjega:

Odbor je upošteval postopek iz člena 107 Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami za zdravila, ki vsebujejo karisoprodol.

Odbor je zaključil, da obstaja vedno več dokazov o tveganju za zlorabo, psihomotorično prizadetost in zastrupitev, ki so povezane s karisoprodolom. Te simptome je mogoče pripisati nizkemu terapevtskemu indeksu karisoprodola. Objavljeni so bili številni prispevki, ki opisujejo njegov potencial za zlorabo, toksičnost in odvisnost. Poleg tega obstajajo podatki iz informacijskih centrov za zastrupitve, ki potrjujejo te zadržke.

Odbor je upošteval, da je karisoprodol indiciran predvsem za akutne bolečine v spodnjem delu hrbta, vendar pa je zaradi narave bolečine slednje prispevalo k bolj kronični uporabi zdravila in s tem k zvišanju tveganja odvisnosti. Zato je v praksi pri številnih bolnikih težko doseči varen vzorec uporabe zdravil, ki vsebujejo karisoprodol.

Odbor je upošteval, da učinkovitost zdravil, ki vsebujejo karisoprodol, ni dobro dokumentirana, saj so na razpolago le tri relativno stare študije, ki dokazujejo učinkovitost pri bolečinah v spodnjem delu hrbta. V celoti manjka dokaz učinkovitosti pri različnih odmerkih karisoprodola in za kombinacijska zdravila. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo karisoprodol, niso priskrbeli nobenih tehtnih kliničnih podatkov, ki bi dokazovali učinkovitost karisoprodola. Poleg tega je CHMP ugotovil, da obstajajo druga učinkovita zdravila z bolj primernim varnostnim profilom za zdravljenje akutnih bolečin v spodnjem delu hrbta.

Odbor je na podlagi zgoraj omenjenih ugotovitev zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo karisoprodol, ni več pozitivno.

Zato je CHMP priporočil umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo karisoprodol in so navedena v Dodatku I. Za preklic umika dovoljenj morajo imetniki dovoljenj za promet priskrbeti:

- podatke, ki kažejo, da se lahko zdravila uporabljajo na varen način, pri čemer je treba upoštevati informacije o zastrupitvah iz centrov za zastrupitve v Evropi;
- podatke, ki kažejo prepričljivo učinkovitost in varnost in ki so bili pridobljeni v primerno načrtovanih preizkušanjih (vključno z aktivnim primerjalnim zdravilom), ter podatke, ki utemeljujejo priporočeni odmerki;
- podrobno opisane ukrepe za zmanjšanje tveganj in načine zagotavljanja vrednotenja takih ukrepov po začetku njihovega izvajanja.