

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА
ЗА УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ КАРИЗОПРОДОЛ (вж. Приложение I)

Каризопродол представлява лекарство с централно действие, с показания главно за краткотрайно лечение на остри болки в кръста.

Лекарствените продукти, съдържащи каризопродол, се предлагат в Европа от 1959 г. и са одобрени в редица държави-членки на ЕС (вж. Приложение I за списъка на лекарствените продукти, съдържащи каризопродол, одобрени в ЕС). Те включват таблетки и супозитории, отпускани по лекарско предписание в 12 държави-членки на ЕС. Всички лекарствени продукти, съдържащи каризопродол, са разрешени в ЕС съгласно националните процедури.

На 20 април 2007 г. норвежият компетентен орган (NoMA) издава Бърз сигнал, информирайки съгласно член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, държавите-членки, Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Европейската комисия за решението на Actavis, притежател на разрешението за употреба, доброволно да оттегли разрешенията за употреба в държавите-членки за съдържащите каризопродол лекарствени продукти, считано от 1 май 2008 г. Притежателят на разрешението за употреба решава доброволното оттегляне на базата на оценката, извършена от норвежкия компетентен орган. В оценката си компетентният орган заключава, че каризопродол е свързан с повишен риск от злоупотреби или пристрастяване, интоксикация и събития, свързани с психомоторни увреждания.

На пленарното си заседание през септември 2007 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) обсъжда въпроса и процедурата съгласно член 107, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, започва на заседанието на Комитета през септември 2007 г.

Безопасност

Има налични доказателства, че каризопродол е свързан с риск от злоупотреби, психомоторни увреждания и интоксикация. Има редица научни публикации, които анализират нежеланите реакции на интоксикация и психомоторни увреждания. Освен това има информация от доброволно подадени доклади за безопасност, както и от доклади от центрове по отравяния в Европа и САЩ, че има проблеми, свързани с интоксикации. Трите наблюдателни проучвания, публикувани в Норвегия през 2007 г., дават доказателства за сигналите за злоупотреби и увреждания, установени от системата за доброволно подадени доклади в Норвегия. В едно от тези проучвания се заключава, че при пациентите, приемащи каризопродол, изглежда има увеличен риск от участие в пътно-транспортни произшествия с нараняване на лица. Проучването подкрепя по-рано публикуваната дейност върху ефектите на каризопродол за причиняване на увреждания.

Тъй като фармакологичните проучвания на каризопродол са ограничени до проучвания с единични дози, има някои неясноти относно механизма на наблюдаваните ефекти на каризопродол и дали те са свързани със самия каризопродол или с метаболитите му. В резултатите от проучването, предоставено по време на настоящата процедурата, са наблюдавани упойване, психомоторни увреждания и други увреждания около 1,5 часа след поглъщане, което показва, че това са ефекти, свързани със самия каризопродол, а не с метаболитите му.

Фармакокинетичната част на горепосоченото проучване показва, че кривата на концентрацията на каризопродол в кръвта се покачва и спада много бързо. Това означава, че нежеланите реакции, свързани с високите концентрации на каризопродол, се определят по-лесно. Серумните концентрации на каризопродол заедно с фармакодинамичните резултати за сънливост, установени при това проучване, ясно потвърждават резултатите от норвежкото

наблюдателно проучване, че трябва да има ясно предупреждение срещу шофиране поради сънливост, когато се приема лекарство с карилопродол.

Липсата на скорошни проучвания за безопасност, които да сравнят карилопродол с други аналгетични продукти с по-добре проучени показатели за безопасност, налични за същото показание, подчертава нуждата от по-нататъшно систематично изследване.

Редица дейности за минимизиране на риска (като ограничаване на показанието, препоръчване само за краткотрайно лечение, предлагане само на малки опаковки и промяна на категорията на предписване в по-ограничителна) са предложени от ПРУ. В Норвегия повечето от тези дейности са въведени още през 1995 г. без никакъв ефект върху начина, по който продуктът се предписва и използва. В скорошни наблюдателни проучвания схемите на предписване продължават да бъдат променяни. В този смисъл се счита, че ако не може да се проследяват мерките за минимизиране на риска и да се определя точното им въздействие, те не могат да бъдат ценен елемент при оценката на използването на карилопродол.

Полза/риск

Карилопродол е свързан с риск от злоупотреби, психомоторни увреждания и интоксикация.

Остра болка в кръста е единственото показание, което е документирано в три рандомизирани, контролирани клинични проучвания с 350 mg карилопродол, извършени през 60-те и 70-те години на XX в. и които не отговарят на текущите стандарти за фаза III на клиничните изпитвания. За другите показания, одобрени в някои страни, трябва да се заключи, че ефикасността не е документирана, а се основава на неофициални доклади за клиничен ефект. В ЕС съществуват алтернативни варианти за въпросните показания.

Като взема предвид всички тези елементи, СНМР заключава, че съотношението полза/риск за карилопродол не се счита за благоприятно и препоръчва прекратяване на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в Приложение I.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Като има предвид, че

Комитетът разгледа процедурата съгласно член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи каринопродол.

Комитетът заключава, че има все повече доказателства за свързан с каринопродол риск от злоупотреби, психомоторни увреждания и интоксикации. Тези симптоми се приписват на ниския терапевтичен индекс на каринопродол. Публикувани са редица статии, които описват потенциала му за злоупотреби, токсичността и зависимостта. В допълнение, има данни от центрове по отравяния, които потвърждават тези опасения.

Комитетът счита, че каринопродол е с показание най-вече за остри болки в кръста, но, поради естеството на болката в кръста, това води до тенденция за по-хронична употреба на лекарството, което повишава риска от зависимост. Поради това на практика при много пациенти е трудно да се постигне безопасна схема на употреба на каринопродол съдържащите продукти.

Комитетът счита, че ефикасността на каринопродол съдържащите продукти е документирана недобре; има само три относително стари проучвания, с които да се докаже ефикасността при остри болки в кръста. Напълно липсва доказателство за ефикасността при различно дозиране на каринопродол и при комбинираните продукти. ПРУ на каринопродол съдържащите продукти не е предоставил благонадеждни клинични данни, които да покажат ефикасността на каринопродол. Освен това, Комитетът взема предвид, че има други ефективни лекарства с по-благоприятни показатели за безопасност за лечение на остри болки в кръста.

В светлината на горните констатации Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за каринопродол съдържащите лекарствени продукти вече не положително.

Поради това Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) препоръчва прекратяване на разрешенията за употреба на всички каринопродол съдържащи лекарствени продукти, изброени в Приложение I. За да се отмени прекратяването, притежателите на разрешенията за употреба трябва да предоставят:

- Данни, които да показват, че продуктите могат да се използват безопасно, взимайки предвид информацията за интоксикациите от центрите по отравяния в Европа.
- Данни, които да показват убедителна ефикасност и безопасност, получени от подходящо планирани клинични изпитвания (включително активна контрола), и данни, обосноваващи предложената доза.
- Подробни мерки за минимизиране на риска и начини да се гарантира подходящото оценяване на въздействието на такива мерки, когато те се въведат.