

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ STAŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH KARISOPRODOL (viz Příloha I)

Karisoprodol je centrálně působící lék indikovaný hlavně pro krátkodobou léčbu akutních bolestí dolních zad.

Léčivé přípravky obsahující karisoprodol jsou k dispozici v Evropě od roku 1959 a jsou schváleny v mnoha členských státech Evropské unie (viz seznam léčivých přípravků obsahujících karisoprodol schválených v Evropské unii v Příloze I). Patří sem tablety a čípky dostupné na lékařský předpis ve 12 členských státech EU. Všechny léčivé přípravky obsahující karisoprodol v Evropské unii jsou schváleny na základě vnitrostátních postupů.

Příslušný orgán v Norsku (NoMA) vydal dne 20. dubna 2007 rychlou výstrahu, ve které informuje členské státy, agenturu EMEA a Evropskou komisi v souladu s článkem 107 směrnice 2001/83/ES v platném znění o rozhodnutí držitele rozhodnutí o registraci pro přípravek Actavis dobrovolně stáhnout počínaje dnem 1. května 2008 rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující karisoprodol ve svém členském státu. Držitel rozhodnutí o registraci se rozhodl pro dobrovolné stažení registrace na základě hodnocení provedeného příslušným norským orgánem. Ve svém hodnocení NoMA rozhodla, že karisoprodol souvisel se zvýšením rizika zneužití nebo závislosti, intoxikace a příhod souvisejících s psychomotorickým postižením.

Výbor CHMP projednal záležitost na svém plenárním zasedání v září 2007 a postup byl zahájen v září 2007 na zasedání výboru CHMP v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES.

Bezpečnost

Existují důkazy o tom, že karisoprodol souvisel s rizikem zneužití, psychomotorického postižení a intoxikace. Je k dispozici několik vědeckých publikací analyzujících nežádoucí účinky intoxikace a psychomotorického postižení. Kromě toho jsou dostupné informace o spontánních hlášeních a rovněž hlášení z toxikologických center v Evropě a Spojených státech, že se vyskytly problémy související s intoxikací. Tři pozorovací studie publikované v Norsku v roce 2007 vypovídaly o signálech o zneužití a poškození zjištěné prostřednictvím systému spontánního hlášení v Norsku. Z jedné z těchto studií vyplynulo, že u pacientů, kterým je podáván karisoprodol, existuje pravděpodobnost zvýšeného rizika dopravních nehod spojených s úrazem. Studie podpořila dřívější práci publikovanou o primárních účincích karisoprodu.

Protože byly farmakologické studie s karisoprodolem omezeny na studie s jedinou dávkou, objevily se určité nejasnosti ohledně mechanismu pozorovaných účinků karisoprodu a toho, zda souvisí s karisoprodolem samotným nebo s jeho metabolity. Ve výsledcích studie, která byla předložena během tohoto postupu, byl pozorován útlum, psychomotorické postižení a další typy postižení asi 1,5 hodiny po požití, což naznačuje, že tyto účinky souvisely se samotným karisoprodolem, a nikoliv s jeho metabolity.

Farmakokinetická část výše uvedené studie ukázala, že křivka koncentrace v krvi u karisoprodu rychle stoupá a klesá. To znamená, že nežádoucí účinky léku související s vysokými koncentracemi karisoprodu jsou snadněji identifikovatelné. Sérové koncentrace karisoprodu spolu s farmakodynamickými výsledky u somnolence (ospalost) zjištěné v této studii jasně potvrdily výsledky norské observační studie, že by se měly přijmout důrazná varování před řízením motorových vozidel v důsledku ospalosti při léčbě karisoprodolem.

Nedostatek novějších bezpečnostních studií srovnávajících karisoprodol s jinými analgetiky s lepším bezpečnostním profilem, které jsou dostupné pro stejnou indikaci, zdůrazňují potřebu dalšího systematického hodnocení.

Držiteli rozhodnutí o registraci bylo navrženo několik kroků pro minimalizaci rizika (jako je omezení indikací, doporučení pouze pro krátkodobou léčbu, výdej pouze malých velikostí balení a restriktivnější změna preskripční kategorie). V Norsku byla většina těchto kroků provedena již v roce 1995 bez účinku na způsob předepisování a používání přípravku. V nedávných pozorovacích studiích byly způsoby předepisování dále narušeny. V tomto ohledu se má za to, že pokud nebude možné monitorovat opatření pro minimalizaci rizika a pokud nebude možné přesně hodnotit jejich dopad, nebudou moci být přínosným bodem v hodnocení použití karisoprodulu.

Přínosy a rizika

Karisoprodol souvisí s rizikem zneužití, psychomotorického postižení a intoxikace.

Akutní bolest dolních zad je jedinou indikací, která byla dokumentována ve třech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích, v nichž byl použit karisoprodol v dávce 350 mg, jež byly provedeny v 60. a 70. letech a jež nesplňují současný standard pro klinické studie fáze III. Pro ostatní indikace schválené v některých zemích je třeba usoudit, že účinnost není dokumentována, ale že vychází z neoficiálních zpráv o klinické účinnosti. V EU jsou k dispozici alternativní možnosti pro dotčené indikace.

Při zvážení všech těchto bodů dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik pro karisoprodol není považován za příznivý, a doporučil stažení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v Příloze I.

ZDŮVODNĚNÍ STAŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k těmto důvodům:

Výbor vzal v potaz pro léčivé přípravky obsahující karisoprodol řízení dle článku 107 směrnice 2001/83/ES v platném znění;

Výbor usoudil, že u karisoprodolu existuje stále více důkazů o riziku zneužití, psychomotorického postižení a intoxikace. Tyto příznaky je možné přisoudit nízkému terapeutickému indexu karisoprodolu. Ohledně jeho potenciálu zneužití, toxicity a závislosti byla publikována řada článků. Navíc existují důkazy z toxikologických informačních center, které tyto obavy potvrzují;

Výbor usoudil, že karisoprodol je indikován primárně pro léčbu bolesti dolních zad, avšak vzhledem k povaze bolestí dolních zad vzniká tendence dlouhodobého užívání léku, což zvyšuje riziko závislosti. Proto je v praxi obtížné u mnoha pacientů dosáhnout bezpečného způsobu užívání přípravků obsahujících karisoprodol;

Výbor usoudil, že účinnost přípravků obsahujících karisoprodol není dostatečně dokumentována; jsou k dispozici pouze tři relativně staré studie pro průkaz účinnosti u bolesti dolních zad. Zcela chybí důkaz účinnosti pro různé dávkování karisoprodolu a pro kombinaci přípravků. Držitelé rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující karisoprodol neposkytli dostatečné klinické údaje, které by prokázaly účinnost karisoprodolu. Výbor CHMP dále uvedl, že existují jiné účinné léky s příznivějším bezpečnostním profilem pro léčbu akutní bolesti dolních zad.

V perspektivě výše uvedených zjištění výbor rozhodl, že rovnováha přínosů a rizik u přípravků obsahujících karisoprodol již není pozitivní.

Proto výbor CHMP doporučil stažení rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky obsahující karisoprodol uvedené v Příloze I. Pro zrušení stažení rozhodnutí o registraci je třeba, aby držitelé rozhodnutí o registraci poskytli:

- údaje prokazující, že přípravky mohou být užívány bezpečně při zvážení informací o intoxikacích z toxikologických center v Evropě;
- údaje prokazující přesvědčivou účinnost a bezpečnost odvozenou na základě vhodně naplánovaných klinických studií (včetně aktivního komparátoru) a údaje odůvodňující navrženou dávku;
- podrobná opatření pro minimalizaci rizik a způsoby zajištění možnosti vyhodnocení dopadu takovýchto opatření, jakmile budou zavedena.