

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR SUSPENDING AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE CARISOPRODOL (se bilag I)

Carisoprodol er et centralt virkende lægemiddel, der hovedsagelig er indiceret til korttidsbehandling af akutte nedre rygsmærter.

Lægemidler, der indeholder carisoprodol, har kunnet fås i Europa siden 1959 og er tilladt i en række EU-medlemsstater (se bilag I for listen over lægemidler indeholdende carisoprodol, der er tilladt i EU). De omfatter tabletter og suppositorier, som kan fås på recept i 12 EU-medlemsstater. Alle lægemidler indeholdende carisoprodol i EU har opnået tilladelse efter de nationale procedurer.

Den 20. april 2007 udsendte Norges kompetente myndighed (NoMA) en hurtig varslingsmeddelelse, som i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, informerede medlemsstaterne, EMEA og Kommissionen om den beslutning, som indehaveren af markedsføringstilladelsen, Actavis, havde truffet om frivilligt den 1. maj 2008 at trække markedsføringstilladelsen tilbage for lægemidler indeholdende carisoprodol i medlemsstaten. Indehaveren af markedsføringstilladelsen traf beslutningen om frivillig tilbagetrækning som følge af den norske kompetente myndigheds vurdering. NoMA konkluderede i sin vurdering, at carisoprodol gav en øget risiko for misbrug eller afhængighed, forgiftning og hændelser i forbindelse med psykomotorisk svækkelse.

CHMP drøftede spørgsmålet på sit plenarmøde i september 2007, og proceduren ifølge artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, blev indledt på CHMP's møde i september 2007.

Sikkerhed

Der er dokumentation for, at carisoprodol giver risiko for misbrug, psykomotorisk svækkelse og forgiftning. Der er flere videnskabelige publikationer, som analyserer bivirkninger i form af forgiftninger og psykomotorisk svækkelse. Desuden foreligger der oplysninger om spontane rapporter samt rapporter fra giftnformationscentraler i Europa og USA, som viser, at der er problemer med forgiftninger. De tre observationsundersøgelser, der blev offentliggjort i Norge i 2007, gav dokumentation for de tegn på misbrug og svækkelse, som blev identificeret i det spontane rapporteringssystem i Norge. I en af disse undersøgelser konkluderede man, at patienter, der får carisoprodol, tilsyneladende havde en øget risiko for at blive indblandet i trafikuheld, hvor der sker personskaade. Undersøgelsen underbyggede tidligere publikationer om carisoprodols sløvende virkning.

Eftersom de farmakologiske undersøgelser af carisoprodol er begrænset til enkeltdosisundersøgelser, har der været en vis usikkerhed med hensyn til mekanismen for de observerede virkninger af carisoprodol, og hvorvidt de er forbundet med carisoprodol i sig selv eller med dets metabolitter. I resultaterne fra undersøgelsen, som blev indsendt under denne procedurebehandling, observerede man psykomotorisk svækkelse og andre former for svækkelse ca. 1,5 time efter indtagelsen, hvilket indikerer, at disse virkninger er forbundet med carisoprodol i sig selv og ikke med dets metabolitter.

Den farmakokinetiske del af den pågældende undersøgelse viste, at blodkoncentrationskurven for carisoprodol stiger og falder hurtigt. Det betyder, at bivirkninger, som skyldes høje koncentrationer af carisoprodol, er nemmere at identificere. Serumkoncentrationerne for carisoprodol samt de farmakodynamiske resultater med hensyn til søvntræng, som man nåede frem til i denne undersøgelse, bekræftede klart resultaterne af de norske observationsundersøgelser, nemlig at der bør advares kraftigt imod anvendelse af motorkøretøjer som følge af søvntræng ved brug af lægemidler med carisoprodol.

Manglen på nye sikkerhedsundersøgelser, hvor man sammenligner carisoprodol med andre smertestillende midler til samme indikation og med en bedre undersøgt sikkerhedsprofil, understreger nødvendigheden af yderligere systematiske undersøgelser.

Indehaverne af markedsføringstilladelsen har foreslået adskillige risikominimeringsforanstaltninger (f.eks. en begrænsning af indikationen, en anbefaling af, at der udelukkende anvendes korttidsbehandling, udlevering af kun en lille pakke og ændring af receptkategorien til en mere restriktiv kategori). I Norge blev de fleste af disse foranstaltninger allerede truffet i 1995, uden at det havde nogen effekt på den måde, hvorpå lægemidlet blev ordineret og anvendt. I de nylige observationsundersøgelser var ordineringsmønsteret stadig skævt. Ud fra dette synspunkt er man af den opfattelse, at medmindre risikominimeringsforanstaltningerne kan overvåges, og deres virkning kan vurderes præcist, er de ikke et punkt, der skal tages hensyn til ved vurderingen af carisoprodols anvendelse.

Fordele/risici

Carisoprodol giver risiko for misbrug, psykomotorisk svækkelse og forgiftning.

Akutte nedre rygsmerter er den eneste indikation, der er dokumenteret i tre randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor der blev anvendt carisoprodol 350 mg. Undersøgelserne blev foretaget i 1960'erne og 1970'erne og opfylder ikke de aktuelle standarder for kliniske fase III-undersøgelser. Hvad angår andre indikationer, der er tilladt i nogle lande, må det konkluderes, at effektiviteten ikke er dokumenteret, men er baseret på udokumenterede rapporter om den kliniske effekt. I EU eksisterer der alternative muligheder for de pågældende indikationer.

På baggrund af alle disse elementer konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for carisoprodol ikke er gunstigt, og CHMP anbefalede suspendering af markedsføringstilladelserne for de lægemidler, der er anført i bilag I.

BEGRUNDELSE FOR SUSPENDERINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Ud fra følgende betragtninger:

Udvalget fulgte proceduren i artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende carisoprodol.

Udvalget konkluderede, at der er stadig større dokumentation for, at carisoprodol giver risiko for misbrug, psykomotorisk svækkelse og forgiftning. Disse symptomer kan tilskrives carisoprodols lave terapeutiske indeks. Der er blevet offentliggjort en række artikler, som beskriver dets misbrugspotentiale, giftighed og afhængighed. Desuden er der data fra giftinformationscentralerne, som bekræfter disse bekymringer.

Udvalget vurderede, at carisoprodol hovedsagelig er indiceret til akutte nedre rygsmærter. De nedre rygsmærter karakter har dog medført en tendens til en mere kronisk brug af lægemidlet, hvilket øger risikoen for afhængighed. Derfor er det i praksis svært at opnå et sikkert mønster for anvendelsen af lægemidler indeholdende carisoprodol hos mange patienter.

Udvalget vurderede, at der er ringe dokumentation for effektiviteten af lægemidler indeholdende carisoprodol. Kun tre relativt gamle undersøgelser viser effektiviteten ved nedre rygsmærter. Effektivitetsbeviset for forskellig dosering af carisoprodol og for kombinationsprodukter mangler fuldstændigt. Indehaverne af markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende carisoprodol har ikke fremlagt nogen pålidelige kliniske data, der kunne bevise carisoprodols effektivitet. Desuden noterede CHMP sig, at der eksisterer anden effektiv medicin med en bedre sikkerhedsprofil til behandling af akutte nedre rygsmærter.

I lyset af ovenstående betragtninger konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for carisoprodol ikke længere er positivt.

Derfor anbefalede CHMP en suspendering af markedsføringstilladelseerne for alle lægemidler indeholdende carisoprodol, der er anført i bilag I. For at få suspenderingen ophævet skal indehaverne af markedsføringstilladelseerne fremlægge:

- Data, der dokumenterer, at lægemidlerne kan bruges på en sikker måde, idet der tages højde for informationer om forgiftninger fra giftinformationscentralerne i Europa.
- Data, der dokumenterer en overbevisende effektivitet og sikkerhed, som bygger på hensigtsmæssigt tilrettelagte kliniske undersøgelser (herunder en aktiv komparator), og data, der begrunder den foreslåede dosis.
- Detaljerede risikominimeringsforanstaltninger og metoder til at sikre, at det er muligt at foretage en passende vurdering af sådanne foranstaltningers effekt, når de er blevet gennemført.