

II. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ILLETVE A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉNEK EMEA ÁLTALI INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A KARIZOPRODOL TARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK (lásd I. melléklet) ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA

A karizoprodol egy centrális támadáspontú gyógyszer, melynek fő javallata a hát alsó részén jelentkező akut fájdalmak rövid távú kezelése.

Karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítmények 1959 óta kaphatók Európában, használatuk az EU számos tagállamában engedélyezett (Az EU-ban engedélyezett karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítmények listáját lásd az I. mellékletben). Ezek között vannak tabletták és végbélkúpok, melyek az EU 12 tagállamában receptre kaphatók. Az EU-ban az összes karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítményt nemzeti eljárás keretében engedélyezték.

2007. április 20-án a norvég illetékes hatóság (Norwegian Competent Authority, NoMA) gyorsriasztást tett közzé, melyben a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, az Actavisnak, arról a döntéséről tájékoztatta a tagállamokat, az EMEÁ-t és az Európai Bizottságot, hogy 2008. május 1-től önként visszavonja a karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítményekre a tagállamában kiadott forgalomba hozatali engedélyeket. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a norvég illetékes hatóság értékelése alapján döntött az önkéntes visszavonásról. Ebben az értékelésben a NoMA azt a következtetést vonta le, hogy a karizoprodol alkalmazásához abúzus, drogfüggőség, mérgezés és pszichomotoros zavarok társulnak.

A CHMP az ügyet a 2007. szeptemberi plenáris ülésén tárgyalta és a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikk (2) bekezdése szerinti eljárás a CHMP 2007. szeptemberi ülésén kezdődött meg.

Biztonságosság

Bizonyíték van arra, hogy a karizoprodol az abúzus, pszichomotoros zavarok és a mérgezés kockázatával jár. Több olyan tudományos publikáció jelent meg, mely a mérgezést és a pszichomotoros zavarokat, mint nemkívánatos gyógyszerhatásokat elemzi. Ezen túlmenően ismeretek olyan spontán beszámolók, valamint európai és Egyesült Államok-beli toxikológiai központokból származó jelentések, melyek a mérgezésekkel kapcsolatos problémák létezéséről számolnak be. A Norvégiában, 2007-ben publikált három megfigyelésen alapuló vizsgálat a gyógyszerrel való visszaélésnek és zavaroknak a norvég spontán bejelentési rendszer által azonosított jeleiről tanúskodik. Az ilyen vizsgálatok egyikében azt a következtetést vonták le, hogy a karizoprodolt szedő betegek között észrevehetően megnőtt a személyi sérüléssel járó közlekedési balesetek kockázata. A vizsgálat alátámasztotta a karizoprodol zavaró hatásairól szóló egyik korábbi beszámoló megállapításait.

Mivel a karizoprodollal végzett farmakológiai vizsgálatok egyszeri adagolással végzett vizsgálatokra korlátozódtak némi bizonytalanság alakult ki a karizoprodol megfigyelt hatásainak mechanizmusát illetően, és hogy vajon azok magához a karizoprodolhoz vagy a metabolitjaihoz társulnak-e. Az eljárás során benyújtott vizsgálati eredmények alapján szedáltság, pszichomotoros zavarok és más zavarok voltak megfigyelhetők körülbelül 1,5 órával a bevételt követően, ami azt jelzi, hogy ezek a hatások magához a karizoprodolhoz, nem pedig a metabolitjaihoz társulnak.

A fent említett vizsgálat farmakokinetikai része azt mutatta, hogy a plazmakoncentráció görbéje növekvő, majd meredeken csökkenő. Ez azt jelenti, hogy a karizoprodol magas koncentrációival összefüggésben lévő nem kívánt gyógyszerhatásokat könnyebb azonosítani. Az ebben a vizsgálatban mért karizoprodol szérumkoncentrációk és azok aluszékonyságot eredményező farmakodinamikai hatásai egyértelműen igazolták a norvégok megfigyelésen alapuló vizsgálati eredményeit, miszerint az álmodásnak tulajdonítható komoly figyelmeztető jelek szólnak a gépkocsivezetés ellen a karizoprodollal végzett gyógyszeres kezelés ideje alatt.

A karizoprodol más, részletesebben tanulmányozott biztonságossági profillal rendelkező, ugyanabban a javallatban alkalmazott fájdalomcsillapító szerekkel mostanában végzett összehasonlításának hiánya a további szisztémás vizsgálatok szükségességét hangsúlyozza.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai több, kockázatot minimalizáló intézkedést javasoltak (így például a javallat korlátozását, ajánlást a csak rövid távú kezelésre, csak kisebb csomagolások forgalmazását és a kiadhatósági besorolás szigorítását). Ezeknek az intézkedéseknek a többségét Norvégiában már 1995-ben bevezették, anélkül hogy bármilyen hatásuk lett volna a készítmény felírási és alkalmazási szokásaira. A mostanában végzett megfigyelésen alapuló vizsgálatokban a felírási szabályokat tovább szigorították. Ebben a megvilágításban úgy ítélték meg, hogy amennyiben a kockázat-minimalizálási intézkedések nem monitorozhatók, és azok hatásai nem értékelhetők pontosan, akkor nem lehetnek a karizoprodol használat értékelésének értékes szempontjai.

Előny/kockázat profil

A karizoprodol az abúzus, a pszichomotoros zavarok és a mérgezés kockázatával jár.

A hát alsó részének akut fájdalomcsökkentése az egyetlen indikáció, amit 350 mg karizoprodol alkalmazásával három randomizált, ellenőrzött klinikai vizsgálatban dokumentáltak a 60-as és 70-es években, ami nem felel meg a fázis III. klinikai vizsgálatokra vonatkozó jelenlegi szabványoknak. Ami a néhány más országban engedélyezett többi indikációt illeti, azt a következtetést kell levonni, hogy azok hatásossága nem dokumentált, hanem kontrollálatlan klinikai vizsgálati eredményeken alapul. Az érintett javallatokra alternatív kezelési opciók léteznek az EU-ban.

Mindezeket az elemeket figyelembe véve a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a karizoprodol előny/kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek, és az I. mellékletben felsorolt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatalai engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉNEK INDOKLÁSA

Tekintettel arra, hogy

A bizottság a karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban figyelembe vette a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke szerinti eljárást;

A bizottság úgy ítélte meg, hogy növekvő számú bizonyíték áll rendelkezésre a karizoprodolhoz társuló abúzus, pszichomotoros zavarok és mérgezések kockázatával kapcsolatban. Ezek a tünetek a karizoprodol alacsony terápiás indexének tulajdoníthatók. A visszaélési lehetőségeket, a toxicitást és a függőséget számos publikációban leírták. Ezen túlmenően a toxikológiai információk központokból is rendelkezésre állnak ezeket megerősítő adatok.

A bizottság figyelembe vette, hogy a karizoprodol elsősorban a hát alsó részének akut fájdalmára javasolják, ez azonban az alsóháti fájdalom természetéből kifolyólag a gyógyszer inkább krónikus alkalmazási tendenciáját eredményezi, ami növeli a függőség kockázatát. Ezért sok betegnél nehéz a gyakorlatban megvalósítani a karizoprodol tartalmú készítmények biztonságos adagolási sémáját.

A bizottság úgy ítélte meg, hogy a karizoprodol tartalmú készítmények hatásossága rosszul dokumentált: csak három viszonylag régi vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre a hatásosság dokumentálására az alsóháti akut fájdalomcsökkentésében. A különböző karizoprodol adagok hatásosságának és a kombinációban történő alkalmazás igazolása teljesen hiányzik. A karizoprodol tartalmú készítmények forgalomba hozatalai engedélyeinek jogosultjai nem nyújtottak be egyetlen olyan megbízható klinikai adatot sem, ami a karizoprodol hatásosságát igazolná. A CHMP ezen túlmenően azt is megjegyezte, hogy más, kedvezőbb biztonságossági profilú, hatásos gyógyszeres terápiák állnak rendelkezésre az alsóháti akut fájdalom kezelésére.

A fenti megállapítások figyelembe vételével a bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítmények előny/kockázat egyenlege már nem pozitív.

Ezért a CHMP az I. mellékletben felsorolt valamennyi karizoprodol tartalmú gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta. A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak a következőket kellene benyújtaniuk:

- Adatokat annak igazolására, hogy az európai toxikológiai központokból származó mérgezésre vonatkozó információk figyelembe vételével a készítmény biztonságosan alkalmazható.
- Megfelelően megtervezett (egy hatásos komparátor készítményt is magában foglaló) klinikai vizsgálatokból származó, a hatásosságot és a biztonságosságot meggyőzően bizonyító adatokat és a javasolt adag indokoltságát alátámasztó adatokat.
- Részletesen kidolgozott, a kockázatokat minimálisra csökkentő intézkedéseket és olyan módszereket, melyekkel biztosítható az ilyen intézkedések hatásainak a bevezetést követő megfelelő értékelése.