

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS
TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PRIEŽASTYS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA VAISTŲ, KURIUOSE YRA KARIZOPRODOLIO, MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (žr. I priedą)

Karizoprodolis yra centrinio veikimo vaistas, daugiausia skiriamas trumpalaikiam nugaros apatinės dalies ūmaus skausmo gydymui.

Medicinos produktai, kurių sudėtyje yra karizoprodolio, Europoje pradėti vartoti nuo 1959 m. ir kai kuriose ES valstybėse narėse jiems suteikta rinkodaros teisė (žr. I priede pateiktą medicinos produktų, kurių sudėtyje yra karizoprodolio ir kuriems suteikta rinkodaros teisė ES, sąrašą). Šie produktai – tai tabletės ir žvakutės, kurių 12 ES valstybių narių galima įsigyti tik pateikus receptą. Visiems medicinos produktams, kurių sudėtyje yra karizoprodolio, rinkodaros teisė suteikta pagal nacionalines procedūras.

Norvegijos kompetentinga institucija (NoMA), remdamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsniu, 2007 m. balandžio 20 d. paskelbė skubų pavojaus pranešimą, kuriame valstybėms narėms, EMEA ir Europos Komisijai pranešė, kad rinkodaros teisės turėtoja bendrovė „Actavis“, nusprendė nuo 2008 m. gegužės 1 d. atšaukti visų vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, rinkodaros teisę valstybėse narėse. Rinkodaros teisės turėtoja nusprendė tai padaryti savo noru, remdamasi Norvegijos kompetentingos institucijos atliktu įvertinimu. Savo įvertinime NoMA padarė išvadą, kad karizoprodolio vartojimas yra susijęs su padidėjusiu piktnaudžiavimo arba priklausomybės, apsinuodijimo ir psichomotorinių sutrikimų pavojumi.

CHMP aptarė šį klausimą 2007 m. rugsėjo mėn. surengtame plenariniame posėdyje, kuriame pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalį taip pat buvo pradėta nuomonės rengimo procedūra.

Saugumas

Yra įrodymų, kad karizoprodolis yra susijęs su piktnaudžiavimo, psichomotorinių sutrikimų ir apsinuodijimo pavojumi. Paskelbta keletas mokslinių publikacijų, kuriose analizuojamas neigiamas vaisto poveikis, susijęs su apsinuodijimu ir psichomotoriniais sutrikimais. Be to, iš savanoriškų pranešimų ir Europos bei JAV nuodų centrų pranešimų surinkta informacija apie apsinuodijimo problemas. 2007 m. Norvegijoje paskelbtuose trijų stebėjimo mokslinių tyrimų duomenų rinkiniuose pateikta įrodymų apie piktnaudžiavimą ir sutrikimus. Įrodymų gauta iš Norvegijos savanoriškų pranešimų sistemos. Viename šių mokslinių tyrimų padaryta išvada, kad pacientai, vartojantys karizoprodilį, gali sukelti eismo nelaimių, kuriose sužalojami žmonės, pavojų. Šis mokslinis tyrimas patvirtino anksčiau paskelbtą publikaciją dėl neigiamo karizoprodolio poveikio.

Kadangi karizoprodolio farmakologiniai tyrimai apsiribojo vienkartinės dozės tyrimais, tam tikrų abejonių kėlė tai, ar nustatytas karizoprodolio poveikio mechanizmas buvo susijęs su pačiu karizoprodoliu ar su jo metabolitais. Tyrimo, pateikto šios procedūros metu, rezultatai rodo, kad raminamasis poveikis, psichomotoriniai ir kiti sutrikimai, pastebėti praėjus maždaug 1,5 valandos po vaisto vartojimo, yra susiję su pačiu karizoprodoliu, o ne su jo metabolitais.

Farmakokinetinių vaisto savybių tyrimo dalyje įrodyta, kad karizoprodolio koncentracija kraujyje didėja ir mažėja labai sparčiai. Vadinasi, lengviau nustatyti vaisto šalutinius reiškinius, susijusius su didele karizoprodolio koncentracija. Šiame tyrime pateikti duomenys dėl karizoprodolio koncentracijos kraujo serume bei farmakokinetinių vaisto savybių ir vaisto sukeliama mieguistumo tarpusavio priklausomybės aiškiai patvirtina Norvegijos stebėjimo tyrimo rezultatus, kuriais remiantis buvo griežtai įspėta nevairuoti transporto priemonių vartojant vaistus, kuriuose yra karizoprodolio, nes jie sukelia mieguistumą.

Kadangi nebuvo atlikta saugumo tyrimų, kuriuose karizoprodolis būtų lyginamas su kitais analgetiniais vaistais, kurių saugumas, esant toms pačioms indikacijoms, yra geriau ištirtas, turi būti pabrėžta, kad reikalingi papildomi sisteminiai tyrimai.

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė keletą pavojų mažinančių priemonių (pvz., apriboti indikacijas, rekomenduoti skirti vaistą tik trumpalaikiam gydymui, prekiauti tik nedidelėmis pakuotėmis ir sugriežtinti recepto išrašymo kategoriją). Norvegijoje dauguma šių priemonių buvo įdiegtos jau 1995 m., tačiau neturėjo įtakos produkto skyrimui ir vartojimui. Paskutiniuose stebėjimo tyrimuose nustatyta, kad vaistas ir toliau vartojamas netinkamu būdu. Atsižvelgiant į tai, manoma, kad tik tuomet, jei pavojų mažinančias priemones galima būtų kontroliuoti ir tiksliai įvertinti jų poveikį, jos galėtų būti naudingos vertinant karizoprodolio vartojimą.

Naudos ir pavojaus santykis

Dėl karizoprodolio vartojimo kyla piktnaudžiavimo, psichomotorinių sutrikimų ir apsinuodijimo pavojus.

Nugaros apatinės dalies ūmus skausmas – vienintelė indikacija, aprašyta trijuose atsitiktinės atrankos, palyginamuosiuose klinikiniuose tyrimuose (skiriant 350 mg karizoprodolio), kurie buvo atlikti septintajame ir aštuntajame dešimtmetyje ir kurie neatitinka dabartinių standartų, apibrėžiančių III fazės klinikinius tyrimus, reikalavimų. Vertėtų atkreipti dėmesį, kad kai kuriose šalyse vaisto veiksmingumas tam tikrose indikacijose nėra aprašytas, o „įrodytas“ neturinčiais tikro pagrindo pranešimais apie vaisto klinikinį poveikį. ES yra kitų būdų minėtoms indikacijoms gydyti.

Atsižvelgdamas į visus pirmiau nurodytus aspektus, Komitetas nusprendė, kad vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, naudos ir pavojaus santykis yra neigiamas ir rekomendavo sustabdyti I priede išvardintų vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, rinkodaros teisės galiojimą.

RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PRIEŽASTYS

Kadangi

Komitetas, remdamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsniu, apsvarstė perduotą klausimą dėl medicininių produktų, kuriuose yra karizoprodolio;

Komitetas nusprendė, kad daugėja įrodymų, jog dėl karizoprodolio vartojimo kyla piktnaudžiavimo, psichomotorinių sutrikimų ir apsinuodijimo pavojus. Šie simptomai sietini su žemu karizoprodolio terapiniu indeksu. Paskelbta nemažai straipsnių, kuriuose aprašytas piktnaudžiavimo pavojus, vaisto toksiškumas ir priklausomybės nuo jo reiškiniai. Be to, šiuos dalykus patvirtina ir nuodų informacijos centrų pateikti duomenys.

Komiteto vertinimu, vaistas pirmiausia buvo skirtas nugaros apatinės dalies ūmiam skausmui gydyti, tačiau dėl šio skausmo pobūdžio galėjo būti vartojamas per dažnai. Tai didina priklausomybės nuo vaisto pavojų. Dėl šios priežasties daugelio pacientų atveju labai sunku nustatyti saugų vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, vartojimo būdą.

Komitetas nusprendė, kad vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, veiksmingumas aprašytas mažai. Pateikta tik trijų gana senų klinikinių tyrimų, kuriuose tirtas vaisto veiksmingumas ūmiam nugaros apatinės dalies skausmui gydyti, duomenų. Visiškai nėra duomenų apie skirtingų karizoprodolio dozių arba jo derinio su kitais vaistais veiksmingumą. Rinkodaros teisės turėtojas nepateikė jokių svarių karizoprodolio veiksmingumą įrodančių klinikinių duomenų. Be to, CHMP atkreipė dėmesį, kad esama kitų saugesnių būdų nugaros apatinės dalies ūmiam skausmui veiksmingai gydyti.

Remdamasi pirmiau padarytomis išvadomis, Komitetas nusprendė, kad vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, naudos ir pavojaus santykis yra neigiamas.

Taigi CHMP rekomendavo sustabdyti I priede išvardytų vaistų, kuriuose yra karizoprodolio, rinkodaros teisės galiojimą. Siekdamas panaikinti rinkodaros teisės galiojimo sustabdymą, rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti:

- duomenų, įrodančių vaisto vartojimo saugumą, kuriuose būtų atsižvelgta į Europos nuodų centrų pateiktus duomenis apie apsinuodijimo pavojų;
- duomenų, įtikinamai įrodančių vaisto veiksmingumą ir saugumą, kurie būtų gauti atlikus tinkamus klinikinius tyrimus (įskaitant palyginamąjį šio ir gydymui jau naudojamo atitinkamo vaisto tyrimą), ir duomenų, pagrindžiančių pasiūlytos dozės tinkamumą;
- išsamius duomenis apie pavojaus mažinimo priemones ir būdus šių priemonių poveikio veiksmingumui tinkamai įvertinti.