

II PIELIKUMS

***EMEA* IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
DARBĪBAS APTURĒŠANAS PAMATOJUMS**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

KARISOPRODOLU SATUROŠO ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Karisoprodols ir centrālas iedarbības zāles, galvenokārt indicētas īslaicīgai akūtu muguras lejasdaļas sāpju remdēšanai.

Karisoprodolu saturošas zāles Eiropā bijušas pieejamas kopš 1959. gada un ir reģistrētas daudzās ES dalībvalstīs (ES reģistrēto karisoprodolu saturošo zāļu sarakstu skatīt I pielikumā). Šīs zāles ir gan tablešu, gan svečīšu formā un pieejamas pret receptēm 12 ES dalībvalstīs. Visas karisoprodolu saturošās zāles ES ir reģistrētas atbilstoši valstu noteiktajai kārtībai.

Norvēģijas kompetentā iestāde (*NoMA*) 2007. gada 20. aprīlī izdeva steidzamu brīdinājumu, informējot dalībvalstis, *EMEA* un Eiropas Komisiju saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu par reģistrācijas apliecības īpašnieka *Actavis* lēmumu no 2008. gada 1. maija brīvprātīgi atsaukt karisoprodolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības savā dalībvalstī. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izšķīries par šo brīvprātīgo atsaukumu, pamatojoties uz Norvēģijas kompetentās iestādes veikto novērtējumu. Savā novērtējumā *NoMA* ir secinājusi, ka karisoprodols ir saistīts ar paaugstinātu nepareiza lietojuma vai atkarības, saindēšanās vai psihomotorās darbības pasliktināšanās gadījumu risku.

CHMP apsprieda šo jautājumu savā 2007. gada septembra plenārsēdē, un 2007. gada septembra *CHMP* sanāksmē tika uzsākta procedūra saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu.

Nekaitīgums

Ir pieejamas liecības, ka karisoprodols ir saistīts ar nepareiza lietojuma, psihomotorās darbības pasliktināšanās un saindēšanās risku. Vairākās zinātniskajās publikācijās ir analizēta saindēšanās un psihomotorās darbības pasliktināšanās nelabvēlīgā iedarbība. Papildus sniegta informācija par spontāniem ziņojumiem, kā arī ziņojumiem no saindēšanās un zāļu informācijas centriem Eiropā un ASV, ka ir konstatētas problēmas, kas saistītas ar saindēšanos. Norvēģijā 2007. gadā publicēti trīs novērojuma pētījumi, kas liecināja par Norvēģijā darbojošās spontānās ziņošanas sistēmas konstatētiem nepareiza lietojuma un pasliktināšanās signāliem. Vienā no šiem pētījumiem secināts, ka pacientiem, kuri saņēmuši karisoprodolu, šķiet, bijis paaugstināts risks ciest satiksmes negadījumos un gūt fizisku traumu. Pētījums apstiprināja agrāk publicētu darbu par karisoprodola nelabvēlīgo iedarbību.

Tā kā farmakoloģiskie pētījumi ar karisoprodolu ir aprobežojušies ar vienas devas pētījumiem, ir bijušas dažas neskaidrības ar novērotās karisoprodola iedarbības mehānismu un to, vai šī iedarbība ir saistāma ar pašu karisoprodolu vai tā metabolītiem. Šīs procedūras laikā iesniegtā pētījuma rezultātos bija informācija, ka aptuveni 1,5 stundas pēc zāļu ieņemšanas novērota nomierināšanās, psihomotorās darbības pasliktināšanās, kā arī cita rakstura pasliktināšanās, liecinot, ka šī iedarbība ir saistāma ar pašu karisoprodolu, nevis tā metabolītiem.

Iepriekš minētā pētījuma farmakokinētiskā daļa parādīja, ka karisoprodola asins koncentrācijas līkne strauji kāpj un krīt. Tas nozīmē, ka ar lielu karisoprodola koncentrāciju saistītās nelabvēlīgās reakcijas uz zālēm ir vieglāk nosakāmas. Šajā pētījumā atklātā seruma koncentrācija karisoprodolam kopā ar farmakodinamiskajiem rezultātiem saistībā ar miegainību skaidri apstiprināja Norvēģijas novērojuma pētījuma rezultātus, ka miegainības dēļ jāparedz stingrs brīdinājums nevadīt transportlīdzekli, lietojot karisoprodolu saturošas zāles.

Jaunāku drošības pētījumu trūkums, kuros karisoprodols būtu salīdzināts ar citiem sāpes remdinošiem līdzekļiem, attiecībā uz kuriem saistībā ar tādu pašu indikāciju būtu labāk izpētīts drošības profils, jo īpaši izceļ turpmākas sistemātiskas izpētes nepieciešamību.

Reģistrācijas apliecību īpašnieki ir ierosinājuši vairākus riska mazināšanas pasākumus (tādus kā indikācijas ierobežojums, tikai īslaicīgas ārstēšanas ieteikums, piegāde tikai mazos iepakojumos un zāļu izrakstīšanas kategorijas maiņa uz ierobežojošāku). Norvēģijā lielākā daļa šo pasākumu tika ieviesti jau 1995. gadā, neietekmējot veidu, kā šis līdzeklis tika parakstīts un lietots. Nesenajos novērojuma pētījumos parakstīšanas ieradumi joprojām bija sagrozīti. No šī viedokļa uzskatāms, ka, iekams riska mazināšanas pasākumi nav uzraugāmi un to ietekmi nevar precīzi izvērtēt, tie nevar kalpot par vērtīgu atsauces punktu karisoprodola lietojuma novērtēšanā.

Ieguvums/risks

Karisoprodols ir saistīts ar nepareiza lietojuma, psihomotorās darbības pasliktināšanās un saindēšanās risku.

Akūtas sāpes muguras lejasdaļā ir vienīgā indikācija, kas dokumentēta trijos nejauši atlasītajos, kontrolētos klīniskajos pētījumos, lietojot karisoprodolu 350 mg devā; šie pētījumi veikti 20. gadsimta 60. un 70. gados un neatbilst III fāzes klīnisko pētījumu pašreizējam standartam. Attiecībā uz citām indikācijām, kas reģistrētas dažās valstīs, jāsecina, ka zāļu iedarbīgums nav dokumentēts, bet gan tiek balstīts uz anekdotiskiem ziņojumiem par klīnisko iedarbību. Konkrētajām indikācijām ES ir pieejamas alternatīvas zāles.

Ņemot vērā visus šos elementus, *CHMP* secināja, ka karisoprodola ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par labvēlīgu, un ieteica I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecību darbības apturēšanu.

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU APTURĒŠANAS PAMATOJUMS

Tā kā

Komiteja ņēma vērā procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu attiecībā uz karisoprodolu saturošām zālēm.

Komiteja secināja, ka saistībā ar karisoprodolu ir aizvien vairāk pierādījumu par nepareiza lietojuma, psihomotorās darbības pasliktināšanās un saindēšanās risku. Šie simptomi ir attiecināmi uz karisoprodola zemo terapeitisko indeksu. Ir publicēta virkne rakstu, kuros raksturots šo zāļu nepareiza lietojuma potenciāls, toksiskums un atkarību izraisoša iedarbība. Turklāt saindēšanās un zāļu informācijas centru dati šīs bažas apstiprina.

Komiteja ņēma vērā, ka galvenokārt karisoprodols ir indicēts akūtu muguras lejasdaļas sāpju gadījumā, tomēr, ievērojot muguras lejasdaļas sāpju raksturu, tas radījis tendenci šīs zāles lietot hroniskāk, palielinot atkarības risku. Tādēļ praksē daudzu pacientu ārstēšanā ir grūti panākt karisoprodolu saturošo zāļu lietojuma drošu sistēmu.

Komiteja ņēma vērā, ka karisoprodolu saturošo zāļu iedarbīgums ir trūcīgi dokumentēts; ir pieejami tikai trīs nosacīti seni pētījumi, kuros apliecināts šo zāļu iedarbīgums akūtu muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanā. Pilnībā trūkst pierādījumu par dažādu karisoprodola devu un kombinētu zāļu iedarbīgumu. Karisoprodolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību īpašnieki nav snieguši nekādus pamatotus klīniskos datus, kas apliecinātu karisoprodola iedarbīgumu. Turklāt *CHMP* ņēma vērā, ka akūtu muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanā ir pieejamas citas iedarbīgas zāles ar labvēlīgāku drošības profilu.

Komiteja, ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus, secināja, ka karisoprodolu saturošu zāļu ieguvumu un risku līdzsvars vairs nav labvēlīgs.

Tādēļ *CHMP* ieteica apturēt visu I pielikumā uzskaitīto karisoprodolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. Lai šo apturējumu atceltu, reģistrācijas apliecību īpašniekiem būs jāiesniedz:

- dati, kas apliecina, ka zāles var lietot droši, ņemot vērā informāciju par saindēšanās gadījumiem no saindēšanās un zāļu informācijas centriem Eiropā;
- dati, kas apliecina pārlicinošu iedarbīgumu un nekaitīgumu, kādi iegūti pienācīgi izstrādātos klīniskajos pētījumos (ieskaitot aktīvu salīdzinātāju), un datus, kas pamato ierosināto devu;
- informācija par sīki izstrādātiem riska samazināšanas pasākumiem un veidiem, kā nodrošināt to, lai pēc šo pasākumu ieviešanas tos būtu iespējams atbilstoši novērtēt.