

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH KARYZOPRODOL (zob. Aneks I)

Karyzoprodol jest lekiem o działaniu ośrodkowym, wskazanym głównie w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu w okolicy lędźwiowej.

Produkty lecznicze zawierające karyzoprodol są dostępne w Europie od 1959 r. i są dopuszczone do obrotu w wielu państwach członkowskich UE (lista produktów leczniczych zawierających karyzoprodol dopuszczonych do obrotu w UE znajduje się w Aneksie I). Są to m.in. tabletki i czopki dostępne z przepisu lekarza w 12 państwach członkowskich UE. Wszystkie produkty lecznicze zawierające karyzoprodol są dopuszczone do obrotu w UE w wyniku procedur krajowych.

W dniu 20 kwietnia 2007 r. norweski organ rejestracyjny (NoMA) wydał pilne ostrzeżenie informujące państwa członkowskie, EMEA i Komisję Europejską, zgodnie z artykułem 107 dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji, o decyzji podmiotu odpowiedzialnego Actavis o dobrowolnym wycofaniu z dniem 1 maja 2008 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających karyzoprodol w swoim państwie członkowskim. Podmiot odpowiedzialny podjął decyzję o dobrowolnym wycofaniu na podstawie oceny przeprowadzonej przez norweski organ rejestracyjny. W swojej ocenie NoMA uznał, że karyzoprodol jest związany z podwyższonym ryzykiem nadużywania lub uzależnienia, zatrucia oraz zdarzeń związanych z zaburzeniami psychoruchowymi.

CHMP omówił tę kwestię podczas sesji plenarnej we wrześniu 2007 r., a podczas posiedzenia CHMP we wrześniu 2007 r. rozpoczęto procedurę zgodnie z art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE w obowiązującej wówczas wersji.

Bezpieczeństwo

Istnieją dostępne dane wskazujące na to, że karyzoprodol jest związany z ryzykiem nadużywania, zaburzeń psychoruchowych i zatrucia. Istnieje kilka publikacji naukowych analizujących niepożądane następstwa zatrucia i zaburzenia psychoruchowe. Istnieją ponadto informacje na temat spontanicznych doniesień, jak również zgłoszenia z ośrodków zatruc w Europie i w USA, wskazujące na istnienie problemów związanych z zatruciami. Trzy badania obserwacyjne opublikowane w Norwegii w 2007 r. wykazały sygnały o nadużywaniu i zaburzeniach zidentyfikowanych poprzez system spontanicznego zgłaszania w Norwegii. W jednym z tych badań uznano, że u pacjentów otrzymujących karyzoprodol zwiększone wydaje się ryzyko uczestniczenia w wypadkach komunikacyjnych związanych z urazem ciała. Badanie to potwierdziło wcześniej opublikowaną pracę na temat zaburzeń wywoływanych przez karyzoprodol.

Ze względu na to, iż badania farmakologiczne karyzoprodolu były ograniczone do badań jednej dawki, istniały pewne elementy niepewności dotyczące mechanizmu obserwowanych działań karyzoprodolu oraz tego, czy są one związane z samym karyzoprodolem, czy też z jego metabolitami. W wynikach badania, które przedstawiono podczas tej procedury, obserwowano działanie uspokajające, zaburzenia psychoruchowe i inne zaburzenia około 1,5 godziny po przyjęciu leku, co wskazuje, że są to działania związane z samym karyzoprodolem, a nie z jego metabolitami.

Część farmakokinetyczna wyżej wspomnianego badania wykazała, że krzywa stężenia karyzoprodolu we krwi szybko narasta i opada. Oznacza to, że łatwiej jest zidentyfikować niepożądane reakcje na lek związane z wysokimi stężeniami karyzoprodolu. Stężenie karyzoprodolu w surowicy, a także wyniki farmakodynamiczne dotyczące senności uzyskane w tym badaniu wyraźnie potwierdziły wyniki norweskiego badania obserwacyjnego, czyli że należy wprowadzić wyraźne ostrzeżenia przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych z powodu senności występującej podczas leczenia karyzoprodolem.

Brak nowych badań dotyczących bezpieczeństwa, porównujących karyzoprodol z innymi produktami przeciwbólowymi o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa, dostępnych dla takiego samego wskazania, dodatkowo uwidacznia potrzebę dalszych systematycznych badań.

Podmioty odpowiedzialne zaproponowały szereg działań mających na celu zmniejszenie ryzyka (takie jak ograniczenie wskazań, zalecenie jedynie krótkotrwałego leczenia, wydawanie jedynie małych opakowań oraz zmianę kategorii dostępności na bardziej restrykcyjną). W Norwegii większość z tych działań wprowadzono już w 1995 r., co nie miało żadnego wpływu na sposób przepisywania i stosowania tego produktu. W niedawno przeprowadzonych badaniach obserwacyjnych schematy przepisywania leku nadal były nieprawidłowe. W tym świetle uznano, że w sytuacji, gdy nie można monitorować działań mających na celu minimalizację ryzyka oraz dokładnie ocenić ich wpływ, nie mogą one stanowić istotnego punktu w ocenie stosowania karyzoprodolu.

Stosunek korzyści do ryzyka

Ze stosowaniem karyzoprodolu wiąże się ryzyko nadużywania, zaburzeń psychoruchowych i zatrucia.

Ostry ból w okolicy lędźwiowej stanowi jedyne wskazanie udokumentowane w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem karyzoprodolu w dawce 350 mg. Badania te przeprowadzono w latach 60. i 70. i nie spełniały one aktualnych standardów obowiązujących w przypadku badań klinicznych fazy III. Jeżeli chodzi o inne wskazania dopuszczone w niektórych krajach, należy uznać, że skuteczność nie została udokumentowana, lecz jest oparta na anegdotycznych doniesieniach na temat działań klinicznych. W UE dostępne są alternatywne opcje dla tych wskazań.

Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla karyzoprodolu jest niekorzystny i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

PODSTAWY DO ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że

Komitet rozważył procedurę zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji w sprawie produktów leczniczych zawierających karyzoprodol;

Komitet uznał, że ze stosowaniem karyzoprodolu związane są coraz częstsze doniesienia na temat nadużywania, zaburzeń psychoruchowych i zatruc. Objawy te można przypisać niskiemu wskaźnikowi terapeutycznemu karyzoprodolu. Opublikowano szereg artykułów opisujących możliwość nadużywania, działań toksycznych i uzależnienia. Dostępne są także dane z ośrodków informacji o zatruciach, które potwierdzają te obawy.

Komitet uznał, że karyzoprodol jest wskazany głównie w ostrym bólu w okolicy lędźwiowej; jednak ze względu na charakter bólu w okolicy lędźwiowej występuje tendencja do bardziej przewlekłego stosowania tego leku, co zwiększa ryzyko uzależnienia. A zatem w praktyce u wielu pacjentów trudno jest uzyskać bezpieczny schemat stosowania produktów zawierających karyzoprodol.

Komitet uznał, że skuteczność produktów zawierających karyzoprodol jest słabo udokumentowana; dostępne są jedynie trzy stosunkowo stare badania wykazujące jego skuteczność w ostrym bólu w okolicy lędźwiowej. Zupełnie brakuje dowodów skuteczności dla różnych dawek karyzoprodolu oraz dla preparatów skojarzonych. Podmioty odpowiedzialne za produkty zawierające karyzoprodol nie przedstawiły żadnych wiarygodnych danych klinicznych, które wykazywałyby skuteczność karyzoprodolu. Co więcej, CHMP zauważył, że istnieją inne skuteczne leki o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, przeznaczone do leczenia ostrego bólu w okolicy lędźwiowej.

W świetle powyższych obserwacji Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających karyzoprodol nie jest już korzystny.

Dlatego CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych zawierających karyzoprodol wymienionych w Aneksie I. W celu zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne musiałyby przedstawić:

- dane wykazujące, że produkty te można bezpiecznie stosować, z uwzględnieniem informacji na temat zatruc pochodzących z ośrodków leczenia zatruc w Europie;
- dane wykazujące w przekonujący sposób skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych (z zastosowaniem aktywnej substancji porównawczej), a także dane uzasadniające proponowaną dawkę;
- szczegółowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka oraz sposoby zapewnienia, że wpływ takich działań będzie można odpowiednio ocenić po ich wprowadzeniu.