

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ KARISOPRODOLIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso liite I)

Karisoprodoli on keskushermostoon vaikuttava lääke, jonka on pääasiassa tarkoitettu käytettäväksi akuutin alaselkävun lyhytaikaisessa hoidossa.

Karisoprodolia sisältäviä lääkevalmisteita on ollut saatavana Euroopassa vuodesta 1959 lähtien, ja niille on myönnetty myyntilupa useissa EU:n jäsenvaltioissa (liitteessä I on luettelo karisoprodolia sisältävistä lääkevalmisteista, joille on myönnetty myyntilupa EU:n alueella). Näihin valmisteisiin kuuluu tabletteja ja peräpuikkoja, ja niitä on saatavana lääkemääräyksellä 12 EU:n jäsenmaassa. Kaikille EU:n alueella myytävälle karisoprodolia sisältäville lääkkeille on myönnetty myyntiluvat kansallisella menettelyllä.

Norjan toimivaltainen viranomainen, NoMA, julkaisi 20.4.2007 EU:n jäsenvaltioille, EMEA:lle ja Euroopan komissiolle direktiivin 2001/83/EC artiklan 107 (sekä siihen tehtyjen muutosten) mukaisen RAS-ilmoituksen (Rapid Alert System), jossa tiedotettiin myyntiluvan haltija Actavisin vapaaehtoisesta päätöksestä peruuttaa Norjassa karisoprodolia sisältävien lääkkeiden myyntiluvat 1.5.2008 alkaen. Myyntiluvan haltijan vapaaehtoinen peruutus päätös perustui Norjan toimivaltaisen viranomaisen tekemään arvioon. Arviossaan NoMA totesi, että karisoprodolilla on yhteys väärinkäyttö-, riippuvuus- ja myrkytysriskin lisääntymiseen sekä psykomotorisiin häiriöihin liittyviin onnettomuuksiin.

CHMP käsitteli aihetta täysistunnossaan syyskuussa 2007, ja direktiivin 2001/83/EC artiklan 107(2) (sekä siihen tehtyjen muutosten) mukaiset toimenpiteet aloitettiin syyskuun 2007 CHMP-kokouksessa.

Turvallisuus

Saatavilla on todisteita, joiden mukaan karisoprodolin käyttöön liittyy väärinkäytön, psykomotoristen häiriöiden ja myrkytyksen riski. Useissa tieteellisissä julkaisuissa analysoidaan karisoprodolin aiheuttamia myrkytystiloja ja psykomotorisia häiriöitä. Myrkytystiloihin liittyvistä ongelmista on saatu tietoa myös spontaaneista raporteista sekä Euroopan ja Yhdysvaltain alueella olevista myrkytyskeskuksista. Norjassa julkaistiin vuonna 2007 kolme tutkimusta, joissa tarkasteltiin Norjan spontaanin raportointijärjestelmän kautta saatuja viitteitä karisoprodolin väärinkäytöstä ja sivuvaikutuksista. Yhdessä näistä tutkimuksista tultiin siihen tulokseen, että karisoprodolia käyttävillä potilailla oli lisääntynyt riski joutua henkilövahinkoja aiheuttaviin liikenneonnettomuuksiin. Tutkimuksen tulokset tukivat aiemmissa julkaistuissa tutkimuksissa esitettyjä tuloksia karisoprodolin haitallisista vaikutuksista.

Koska karisoprodolin farmakologiset tutkimukset ovat rajoittuneet vain kerta-annostutkimuksiin, karisoprodolin negatiivisten vaikutusten vaikutusmekanismeista on ollut jonkin verran epäselvyyttä. Ei ole myöskään ollut varmuutta siitä, liittyvätkö ongelmat itse karisoprodoliin vai johonkin/joihinkin sen metaboliitteihin. Asian käsittelyn aikoihin esitetyt tutkimustulokset osoittavat, että psykomotorisia vaikutuksia ja muita häiriöitä havaittiin noin 1,5 tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta. Tästä pääteltiin, että vaikutukset liittyvät karisoprodoliin itseensä eivätkä sen metaboliitteihin.

Edellä mainitun tutkimuksen farmakokineettisessä osassa osoitettiin, että veren karisoprodolipitoisuudet nousevat ja laskevat nopeasti. Tästä johtuen korkeaan karisoprodolipitoisuuteen liittyvät lääkkeen haittavaikutukset (ADR) on helpompi tunnistaa. Seerumin karisoprodolipitoisuudet, sekä tässä tutkimuksessa osoitettu karisoprodolin farmakodynaaminen yhteys uneliaisuuteen vahvistivat selkeästi norjalaisen havaintotutkimuksen päätelmät siitä, että karisoprodolia sisältävissä lääkkeissä tulisi olla vakavat varoitukset olla ajamatta moottoriajoneuvoja, lääkkeen uneliaisuutta aiheuttavasta vaikutuksesta johtuen.

Koska karisoprodolista ei ole saatavana ajantasaista vertailevaa tietoa suhteessa muihin, paremmin tutkittuihin, samalla indikaatiolla annettaviin kipulääkevalmisteisiin, tarkemmat systemaattiset tutkimukset ovat välttämättömiä.

Myyntilupien haltijat ovat ehdottaneet useita riskejä minimoivia toimia (kuten käyttöaiheen rajoittamista, suositusta vain lyhytaikaiseen hoitoon, tuotteen toimittamista vain pienissä pakkauksissa sekä lääkeluokituksen muuttamista rajoittavampaan). Norjassa useimmat näistä toimista otettiin käyttöön jo vuonna 1995, mutta niillä ei ole ollut mitään vaikutusta lääkevalmisteen määräämiskäytäntöihin eikä valmisteen käyttöön. Uusimmissa havaintotutkimuksissa todettiin, että lääkkeen määräämistä koskevissa käytännöissä oli edelleen virheellisyyksiä. Näiden tietojen valossa tultiin siihen tulokseen, että mikäli riskien minimoinnin menetelmiä ei voida valvoa eikä niiden vaikutusta tarkkaan arvioida, niitä ei voi pitää varteenotettavina keinoina arvioida karisoprodolin käyttöä.

Hyödyt/riskit

Karisoprodoliin liittyy väärinkäytön, psykomotoristen häiriöiden ja myrkytyksen riski.

Akuutti alaselkäkipu on karisoprodolin ainoa dokumentoitu käyttöaihe kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin 350 mg karisoprodolia ja jotka toteutettiin 1960- ja 70-luvuilla. Nämä tutkimukset eivät täytä nykyistä vaiheen III kliinisten tutkimusten vaatimustasoa. Joissakin maissa lääkkeen myyntilupa on myönnetty myös muita käyttöaiheita varten, mutta näillä käyttöaiheilla valmisteen tehoa ei ole dokumentoitu, ja käyttö perustuukin satunnaisiin raportteihin karisoprodolin kliinisestä vaikutuksesta. Näille käyttöaiheille on EU:n alueella saatavana muita, vaihtoehtoisia valmisteita.

Otettuaan kaikki nämä osatekijät huomioon, CHMP tuli siihen tulokseen, että karisoprodolin hyöty/riskisuhde ei ole suotuisa ja suositteli myyntiluvan peruuttamista lääkevalmisteilta, jotka on ilmoitettu liitteessä I.

PERUSTEET MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

komitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EC artiklan 107 mukaista menettelyä karisoprodolia sisältävien lääkevalmisteiden osalta,

komitea tuli siihen tulokseen, että karisoprodoliin liittyvästä väärinkäytöstä, psykomotorisista häiriöistä ja myrkytyksen riskistä on yhä kasvavaa todisteaineistoa. Nämä haitalliset vaikutukset voidaan laskea karisoprodolin matalan terapeutisen indeksin syyksi. Valmisteen väärinkäyttöpotentiaalista, toksisuudesta sekä riippuvuutta aiheuttavista vaikutuksista on julkaistu useita artikkeleita. Lisäksi nämä tiedot saavat vahvistusta myrkytyskeskuksilta saadusta aineistosta.

Komitea totesi myös, että karisoprodoli on pääasiassa tarkoitettu akuutin alaselkävivun hoitoon, mutta että alaselkävivuille tyypillisten piirteiden vuoksi lääkettä käytetään usein kroonisiin vaivoihin, mikä lisää riippuvuusriskiä. Tästä syystä karisoprodolia sisältävien tuotteiden turvallisesta käytöstä on monien potilaiden osalta vaikea huolehtia käytännössä.

Komitea katsoi, että karisoprodolia sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuutta on dokumentoitu varsin heikosti. Valmisteen vaikutuksesta akuutteihin alaselkäkipuihin on saatavana vain kolme suhteellisen vanhaa tutkimusta. Karisoprodolia sisältävien lääkevalmisteiden vaikutuksesta eri annoksilla ei ole saatavana tietoa lainkaan. Sama pätee tietoihin karisoprodolia sisältävistä yhdistelmävalmisteista. Karisoprodolia sisältävien lääkkeiden myyntiluvan haltijat eivät ole toimittaneet varteenotettavaa kliinistä tutkimusaineistoa, jolla voitaisiin osoittaa karisoprodolin tehokkuus. Lisäksi CHMP totesi, että akuuttiin alaselkäkipuun on olemassa muita tehokkaita lääkkeitä, joiden turvallisuusprofiili on suotuisampi.

Edellä mainittujen päätelmien valossa komitea tuli siihen tulokseen, että karisoprodolin hyöty/riskisuhde ei ole enää myönteinen.

Tästä syystä CHMP suositteli kaikkien liitteessä I ilmoitettujen karisoprodolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan peruuttamista. Myyntiluvat voidaan palauttaa siinä tapauksessa, että myyntiluvan haltijat toimittavat komitealle

- tietoja, jotka osoittavat valmisteen olevan turvallisen, Euroopan myrkytyskeskusten ilmoittamat myrkytystapauksetkin huomioonottaen
- asianmukaisesti suunniteltuihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvat tiedot (aktiivinen vertailuvalmiste mukaan lukien), joilla osoitetaan sitovasti lääkeaineen tehokkuus ja turvallisuus sekä annetaan perusteet ehdotetulle annostukselle
- tarkat riskien minimoinnin menetelmät sekä keinot, joilla varmistetaan, että näiden toimien vaikutusta voidaan arvioida riittävän hyvin sen jälkeen, kun ne on otettu käyttöön.