BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE SCHORSING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CARISOPRODOL-BEVATTENDE GENEESMIDDELEN (zie bijlage I)

Carisoprodol is een centraal werkend geneesmiddel dat hoofdzakelijk geïndiceerd is voor een kortetermijnbehandeling van acute lage rugpijn.

Carisoprodol-bevattende geneesmiddelen zijn sinds 1959 in Europa verkrijgbaar en zijn goedgekeurd in een aantal EU-lidstaten (zie bijlage I voor een overzicht van carisoprodol-bevattende geneesmiddelen die zijn toegelaten in de EU). Ze omvatten tabletten en zetpillen die in 12 EU-lidstaten op doktervoorschrift verkrijgbaar zijn. Alle carisoprodol-bevattende geneesmiddelen in de EU zijn overeenkomstig nationale procedures goedgekeurd.

Op 20 april 2007 gaf de Noorse bevoegde instantie (NoMA) een snelle waarschuwing af waarin zij de lidstaten, het EMEA en de Europese Commissie in overeenstemming met artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, informeerde over de beslissing van Actavis, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, om per 1 mei 2008 de vergunningen voor het in de handel brengen van carisoprodol-bevattende geneesmiddelen in zijn lidstaat vrijwillig terug te trekken. De vergunninghouder kwam tot dit besluit van vrijwillige terugtrekking op basis van de beoordeling die door de Noorse bevoegde instantie is verricht. In haar beoordeling kwam de NoMA tot de conclusie dat carisoprodol gepaard gaat met een verhoogd risico van misbruik of verslaving, vergiftiging en voorvallen gerelateerd aan een psychomotorische stoornis.

Het CHMP heeft de kwestie besproken tijdens zijn plenaire bijeenkomst van september 2007. In overeenstemming met artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, is de procedure tijdens de CHMP-bijeenkomst van september 2007 gestart.

Veiligheid

Er is bewijs beschikbaar dat carisoprodol gepaard gaat met een risico van misbruik, psychomotorische stoornis en vergiftiging. Er bestaan verscheidene wetenschappelijke publicaties waarin de bijwerkingen in de vorm van vergiftiging en psychomotorische stoornis worden geanalyseerd. Bovendien is er informatie voorhanden over zowel spontane meldingen als meldingen van antigifcentra in Europa en in de VS dat er problemen zijn die gerelateerd zijn aan vergiftiging. De drie observationele onderzoeken die in 2007 in Noorwegen zijn gepubliceerd, leverden het bewijs voor de signalen van misbruik en stoornissen die zijn geïdentificeerd door het systeem voor spontane meldingen in Noorwegen. In een van deze onderzoeken werd geconcludeerd dat patiënten die carisoprodol kregen een verhoogd risico leken te hebben om betrokken te raken bij verkeersongevallen met persoonlijk letsel. Het onderzoek staafde vroegere publicaties over de stoornissen die het effect zijn van carisoprodol.

Aangezien farmacologische onderzoeken met carisoprodol beperkt zijn tot onderzoeken met een eenmalige dosis, bestond er enige onduidelijkheid over de werking van de waargenomen effecten van carisoprodol. Ook was niet duidelijk of deze effecten verband houden met carisoprodol zelf of met zijn metabolieten. In het onderzoek dat tijdens deze procedure werd voorgelegd, werden 1,5 uur na inname verdoving, psychomotorische stoornis en andere stoornissen waargenomen, hetgeen erop wijst dat deze effecten verband houden met carisoprodol zelf en niet met zijn metabolieten.

Het farmacokinetische deel van bovengenoemd onderzoek toonde aan dat de concentratiecurve van carisoprodol in het bloed snel stijgt en daalt. Dit betekent dat bijwerkingen die verband houden met hoge carisoprodolconcentraties, gemakkelijker geïdentificeerd kunnen worden. De serumconcentraties van carisoprodol en de farmacodynamische bevindingen van dit onderzoek met betrekking tot slaperigheid bevestigden duidelijk de bevindingen van het Noorse observationele onderzoek dat er krachtige waarschuwingen afgegeven moeten worden tegen het besturen van motorvoertuigen bij gebruik van carisoprodol, omdat het gebruik van carisoprodol slaperigheid veroorzaakt.

Het gebrek aan recente veiligheidsonderzoeken waarin carisoprodol vergeleken wordt met andere analgetica met een beter onderzocht veiligheidsprofiel en verkrijgbaar voor dezelfde indicatie, benadrukt de noodzaak van verder systematisch onderzoek.

De vergunninghouders hebben voorgesteld diverse activiteiten te ondernemen om het risico te verkleinen (zoals beperking van de indicatie, aanbeveling voor alleen een kortetermijnbehandeling, leveren van een kleine verpakking en verandering van de voorschrijfcategorie naar een meer beperkende). In Noorwegen zijn de meeste van deze activiteiten in 1995 reeds uitgevoerd, zonder dat ze effect hadden op de wijze waarop het geneesmiddel werd voorgeschreven en gebruikt. In de recente observationele onderzoeken bleven de voorschrijfschema's verkeerd. Vanuit dit gezichtspunt is men van mening dat ze, tenzij de maatregelen om het risico te verkleinen gecontroleerd kunnen worden en hun gevolgen nauwgezet beoordeeld kunnen worden, niet van waarde kunnen zijn bij de beoordeling van het gebruik van carisoprodol.

Baten/risicoverhouding

Carisoprodol gaat gepaard met een risico van misbruik, psychomotorische stoornis en vergiftiging.

Acute lage rugpijn is de enige indicatie die gedocumenteerd is door drie gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken met carisoprodol 350 mg die in de jaren zestig en zeventig zijn uitgevoerd en die niet voldoen aan de huidige standaard voor fase-III klinische onderzoeken. Voor andere indicaties die in bepaalde landen zijn goedgekeurd, moet worden geconcludeerd dat de werkzaamheid niet gedocumenteerd is, maar gebaseerd is op anekdotische rapporten over het klinisch effect. In de EU zijn andere geneesmiddelen verkrijgbaar voor de betreffende indicaties.

Rekening houdend met al deze factoren heeft het CHMP besloten dat de baten/risicoverhouding voor carisoprodol niet als positief wordt beschouwd en heeft het schorsing aanbevolen van de handelsvergunningen voor de in bijlage 1 genoemde geneesmiddelen.

REDENEN VOOR DE SCHORSING VAN DE HANDELSVERGUNNINGEN

Overwegende dat

Het CHMP de procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor carisoprodol-bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;

Het CHMP heeft geconcludeerd dat er toenemend bewijs is voor een aan carisoprodol gerelateerd risico van misbruik, psychomotorische stoornis en vergiftigingen. Deze symptomen kunnen worden toegeschreven aan de lage therapeutische index van carisoprodol. Er is een aantal artikelen gepubliceerd waarin de kans op misbruik, toxiciteit, en afhankelijkheid wordt beschreven. Er bestaan bovendien gegevens die afkomstig zijn van antigifcentra en die deze bezwaren bevestigen;

Het CHMP van mening is dat carisoprodol hoofdzakelijk geïndiceerd is voor acute lage rugpijn, maar dat dit vanwege de aard van lage rugpijn heeft geleid tot een neiging tot meer chronisch gebruik van het geneesmiddel, waardoor het risico van afhankelijkheid toeneemt. Daarom is in de praktijk bij veel patiënten een veilig schema voor het gebruik van carisoprodol-bevattende geneesmiddelen moeilijk te bereiken;

Het CHMP van mening is dat de werkzaamheid van carisoprodol-bevattende geneesmiddelen slecht gedocumenteerd is: er zijn slechts drie betrekkelijk oude onderzoeken beschikbaar om de werkzaamheid bij acute lage rugpijn aan te tonen. Het bewijs van de werkzaamheid van carisoprodol in een andere dosering en van combinatieproducten ontbreekt volledig. De vergunninghouders van carisoprodol-bevattende geneesmiddelen hebben geen deugdelijke klinische gegevens verstrekt die de werkzaamheid van carisoprodol zouden kunnen aantonen. Bovendien heeft het CHMP opgemerkt dat er andere werkzame geneesmiddelen met een gunstiger veiligheidsprofiel bestaan bij de behandeling van acute lage rugpijn;

Is het CHMP tot de conclusie gekomen dat de baten/risicoverhouding van carisoprodol-bevattende geneesmiddelen niet langer positief is.

Het CHMP heeft derhalve schorsing geadviseerd van de handelsvergunning voor alle carisoprodol-bevattende geneesmiddelen, vermeld in bijlage I. Om deze schorsing op te heffen, dienen de vergunninghouders de volgende zaken te verstrekken:

- Gegevens die aantonen dat de geneesmiddelen veilig gebruikt kunnen worden en waarbij rekening is gehouden met de informatie over vergiftigingen die afkomstig is uit antigifcentra in Europa.

- Gegevens waaruit op overtuigende wijze de werkzaamheid en veiligheid blijken en die afkomstig zijn uit juist opgezette klinische onderzoeken (met een actieve comparator) en gegevens die de voorgestelde dosis rechtvaardigen.

- Gedetailleerde maatregelen om het risico te verkleinen en manieren om ervoor te zorgen dat de gevolgen van dergelijke maatregelen adequaat beoordeeld kunnen worden wanneer ze eenmaal zijn geïmplementeerd.