

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE DOČASNÉHO ZRUŠENIA POVOLENÍ NA
UVEDENIE LIEKU NA TRH PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH KARISOPRODOL (pozri prílohu I)

Karisoprodol je centrálne pôsobiaci liek indikovaný najmä na krátkodobú liečbu akútnej bolesti dolnej časti chrbta.

Lieky obsahujúce karisoprodol sú v Európe dostupné od roku 1959 a sú schválené v niekoľkých členských štátoch EÚ (zoznam liekov obsahujúcich karisoprodol a schválených v EÚ sa nachádza v prílohe I). Patria k nim tablety a čapíky dostupné na lekársky predpis v 12 členských štátoch EÚ. Všetky lieky obsahujúce karisoprodol sú v EÚ schválené na základe vnútroštátnych postupov.

Dňa 20. apríla 2007 príslušný úrad v Nórsku (NoMA) vydal rýchlu výstrahu informujúcu členské štáty, agentúru EMEA a Európsku komisiu v súlade s článkom 107 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení o rozhodnutí držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, spoločnosti Actavis, od 1. mája 2008 dobrovoľne stiahnuť vo svojom členskom štáte povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce karisoprodol. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh rozhodol o dobrovoľnom stiahnutí na základe hodnotenia, ktoré vykonal príslušný úrad v Nórsku. Úrad NoMA vo svojom hodnotení dospel k záveru, že karisoprodol sa spája so zvýšeným rizikom zneužívania alebo narkománie, intoxikácie a s udalosťami narušenia psychomotoriky.

Výbor CHMP túto záležitosť prediskutoval v septembri 2007 na svojej plenárnej schôdzi a v súlade s článkom 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení sa v septembri 2007 na zasadnutí výboru CHMP začalo konanie.

Bezpečnosť

Je dostupný dôkaz, že karisoprodol sa spája s rizikom zneužívania, narušenia psychomotoriky a intoxikácie. Existuje niekoľko odborných publikácií, ktoré analyzujú nežiaduce účinky intoxikácie a narušenia psychomotoriky. Okrem toho existujú informácie o spontánných hláseniach, ako aj hlásenia z centier pre otravu v Európe a USA, že existujú problémy spojené s intoxikáciami. Tri výskumné štúdie uverejnené v Nórsku v roku 2007 poskytli dôkaz pre signály zneužívania a škodlivosti zistené systémom spontánneho podávania hlásení v Nórsku. Jedna z týchto štúdií dospela k záveru, že pacienti užívajúci karisoprodol majú zrejme zvýšené riziko dopravných nehôd zahŕňajúcich zranenie. Táto štúdia podporila skoršiu uverejnenú prácu o škodlivých účinkoch karisoprodulu.

Keďže farmakologické štúdie skúmajúce karisoprodol sa obmedzujú na štúdie skúmajúce jedinú dávku, sú určité nejasnosti ohľadom mechanizmu pozorovaných účinkov karisoprodulu a ohľadom toho, či sú tieto účinky spojené s karisoprodolom samotným alebo s jeho metabolitmi. Vo výsledkoch štúdie, ktoré bola predložená počas tohto postupu, sa asi 1,5 hodiny po podaní lieku pozoroval útlm, narušenie psychomotoriky a ďalšie poruchy, z čoho vyplýva, že sú to účinky spojené s karisoprodolom samotným, a nie s jeho metabolitmi.

Farmakokinetická časť uvedenej štúdie preukázala, že krivka koncentrácie karisoprodulu v krvi rýchlo stúpa a klesá. To znamená, že nežiaduce reakcie na liek spojené s vysokými koncentráciami karisoprodulu sa ľahšie zistia. Sérové koncentrácie karisoprodulu spolu s farmakodynamickými výsledkami ospalosti zistenými v tejto štúdii jasne potvrdili výsledky nórskej výskumnej štúdie, že používanie karisoprodulu by malo byť spojené s dôrazným varovaním pred používaním motorového vozidla v dôsledku ospalosti.

Nedostatok nových štúdií o bezpečnosti porovnávajúcich karisoprodol s inými analgetikami s lepšie skúmaným bezpečnostným profilom dostupným pre rovnakú indikáciu zdôrazňuje potrebu ďalšieho systematického výskumu.

Držiteľia povolení na uvedenie lieku na trh navrhli niekoľko krokov na minimalizáciu rizika (napríklad obmedzenie indikácie, odporúčanie krátkodobej liečby, poskytovanie malého balenia a obmedzujúcejšia zmena kategórie predpisovania lieku). Väčšina týchto krokov sa v Nórsku zaviedla už v roku 1995 bez akéhokoľvek vplyvu na predpisovanie a používanie produktu. V nedávnych výskumných štúdiách bolo predpisovanie lieku naďalej nesprávne. V tomto zmysle sa uvažuje, že ak sa nebudú sledovať opatrenia na minimalizáciu rizika a ak sa nebude presne hodnotiť ich vplyv, tieto opatrenia nemôžu byť významné pre hodnotenie používania karisoprodu.

Prínos/riziko

Karisoprodol sa spája s rizikom zneužívania, narušenia psychomotoriky a intoxikácie.

Akútna bolesť dolnej časti chrbta je jediná indikácia, ktorú dokumentovali tri randomizované, kontrolované klinické štúdie, v ktorých sa použil karisoprodol v dávke 350 mg. Tieto štúdie sa uskutočnili v šesťdesiatych a sedemdesiatych rokoch minulého storočia a nespĺňajú súčasnú normu pre klinické skúšky III. fázy. V súvislosti s inými indikáciami schválenými v niektorých krajinách sa musí konštatovať, že účinnosť nie je dokumentovaná, ale je založená na neoficiálnych hláseniach o klinickom účinku. Pre príslušné indikácie sú v EÚ dostupné alternatívne možnosti voľby.

Na základe všetkých týchto skutočností dospel výbor CHMP k záveru, že pomer prínosu/rizika karisoprodu sa nepovažuje za priaznivý a odporučil dočasne zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I.

ODÔVODNENIE DOČASNÉHO ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení pre lieky obsahujúce karisoprodol,

výbor dospel k záveru, že je stále viac dôkazov o riziku zneužívania, narušenia psychomotoriky a intoxikáciách spojených s karisoprodolom; tieto symptómy sa pripisujú nízkemu terapeutickému indexu karisoprodolu; bolo uverejnených niekoľko článkov opisujúcich potenciál karisoprodolu, pokiaľ ide o zneužívanie, toxicitu a závislosť; okrem toho existujú údaje z informačných centier pre otravu, ktoré potvrdzujú tieto výhrady,

výbor usúdil, že karisoprodol je indikovaný v prvom rade na akútnu bolesť dolnej časti chrbta, ale vzhľadom na charakter bolesti dolnej časti chrbta to viedlo k tendencii používať liek dlhodobejšie, čo zvyšuje riziko závislosti; v praxi je preto ťažké dosiahnuť bezpečné používanie liekov obsahujúcich karisoprodol v prípade mnohých pacientov,

výbor usúdil, že účinnosť liekov obsahujúcich karisoprodol je slabo dokumentovaná; sú dostupné len tri relatívne staré štúdie, ktoré dokazujú účinnosť lieku pri akútnej bolesti dolnej časti chrbta; dôkaz o účinnosti rôzneho dávkovania karisoprodolu a kombinovaných produktov úplne chýba; držiteľia povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce karisoprodol neposkytli spoľahlivé klinické údaje, ktoré by dokázali účinnosť karisoprodolu; výbor CHMP okrem toho poznamenal, že existujú iné účinné lieky na liečbu akútnej bolesti dolnej časti chrbta s priaznivejším bezpečnostným profilom.

Výbor vzhľadom na vyššie uvedené zistenia dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich karisoprodol už nie je pozitívny.

Výbor CHMP preto odporučil dočasne zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce karisoprodol uvedené v prílohe I. Na odvolanie zrušenia musia držiteľia povolení na uvedenie lieku na trh poskytnúť:

- údaje dokazujúce, že tieto produkty sa môžu bezpečne používať, pričom sa zohľadnia informácie o intoxikáciách z európskych centier pre otravu,
- údaje dokazujúce presvedčivú účinnosť a bezpečnosť odvodené z vhodne navrhnutých klinických skúšok (vrátane aktívneho porovnávacieho lieku) a údaje odôvodňujúce navrhnutú dávku,
- podrobné opatrenia na minimalizáciu rizika a spôsoby, ktoré majú zabezpečiť primerané vyhodnotenie vplyvu takýchto opatrení po ich zavedení.