

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR TILLFÄLLIG INDRAGNING AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FRAMLAGDA AV EMEA**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE CARISOPRODOL (se bilaga I)

Carisoprodol är ett centralt verkande läkemedel som i första hand är indikerat för korttidsbehandling av akut smärta i korsryggen.

Läkemedel som innehåller carisoprodol har varit tillgängliga i Europa sedan 1959 och är godkända i ett antal av EU:s medlemsstater (se bilaga I för en förteckning över läkemedel innehållande carisoprodol som är godkända i EU). De inkluderar tabletter och stolpiller som finns tillgängliga på recept i 12 av EU:s medlemsstater. Alla läkemedel innehållande carisoprodol i EU har godkänts enligt nationella förfaranden.

Den 20 april 2007 utfärdade den behöriga myndigheten i Norge (NoMA) en snabb varning som, i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, informerade medlemsstaterna, EMEA och Europeiska kommissionen om det beslut att frivilligt dra tillbaka godkännanden för försäljning för läkemedel innehållande carisoprodol i medlemsstaten från och med den 1 maj 2008 som fattats av innehavaren av godkännandet för försäljning Actavis. Innehavaren av godkännandet för försäljning fattade sitt beslut om frivilligt återkallande på grundval av den bedömning som gjorts av den behöriga myndigheten i Norge. I sin bedömning kom NoMA fram till att det finns ett samband mellan carisoprodol och en förhöjd risk för missbruk eller beroende, förgiftning och händelser som har att göra med psykomotorisk nedsättning.

CHMP diskuterade frågan vid sitt plenarsammanträde i september 2007 och förfarandet enligt artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, med senare ändringar och tillägg, inleddes vid CHMP:s sammanträde i september 2007.

SÄKERHET

Det finns belägg för ett samband mellan carisoprodol och en risk för missbruk, psykomotorisk nedsättning och förgiftning. Det finns flera vetenskapliga publikationer vari de negativa effekterna av förgiftning och psykomotorisk nedsättning analyseras. Vidare finns det uppgifter om spontanrapporter såväl som rapporter från giftcentraler i Europa och i Förenta staterna om problem med förgiftningar. De tre observationsstudier som offentliggjordes i Norge under 2007 gav belägg för de signaler om missbruk och nedsättning som identifierats av systemet för spontanrapporter i Norge. I en av de här studierna kom man fram till att patienter som fick carisoprodol tycktes löpa högre risk för att bli inblandade i trafikolyckor med personskada. Studien gav stöd åt tidigare offentliggjorda arbeten om carisoprodols nedsättande effekter.

Eftersom farmakologiska studier med carisoprodol har varit begränsade till enkeldosstudier har det funnits en viss ovisshet när det gäller vilken mekanism som ligger bakom de observerade effekterna och huruvida de beror på carisoprodol eller med dess metaboliter. I resultaten från den studie som lämnades in under detta förfarande observerades sedermera, psykomotorisk nedsättning och andra nedsättningar ca 1,5 timme efter intagandet, vilket tyder på att dessa effekter beror på carisoprodol i sig och inte på dess metaboliter.

Den farmakokinetiska delen av den ovannämnda studien visar att kurvan för blodkoncentration av carisoprodol stiger och faller snabbt. Detta innebär att det är lättare att identifiera biverkningar som beror på höga koncentrationer av carisoprodol. Serumkoncentrationerna för carisoprodol innebär, tillsammans med de farmakodynamiska resultaten om dåsighet i denna studie, en tydlig bekräftelse av resultaten i den norska observationsstudien att det på grund av somnolens (dåsighet) finns skäl för starka varningar mot att framföra motorfordon i samband med medicinering med carisoprodol.

Avsaknaden av aktuella säkerhetsstudier där carisoprodol jämförs med andra smärtstillande medel för samma indikation men med bättre utforskad säkerhetsprofil understryker behovet av ytterligare systematiska undersökningar.

Flera åtgärder för att minimera riskerna (som att begränsa indikationen, endast rekommendera kortvariga behandlingar, endast tillhandahålla små förpackningar och att ändra förskrivningskategorin till en mera restriktiv) har föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning. I Norge genomfördes merparten av dessa åtgärder redan 1995 utan att det fick någon inverkan på hur produkten förskrivs och används. I de aktuella observationsstudierna finns en fortsatt snedvridning i förskrivningsmönstren. I detta sammanhang bör det beaktas att om det inte är möjligt att övervaka åtgärderna för att minimera riskerna och utvärdera vilken effekt de har så kan de inte vara av värde vid en utvärdering av användningen av carisoprodol.

Fördelar/risker

Det finns ett samband mellan carisoprodol och en risk för missbruk, psykomotorisk nedsättning och förgiftning.

Akut smärta i korsryggen är den enda indikation som har dokumenterats genom tre randomiserade, kontrollerade kliniska studier med carisoprodol 350 mg som genomfördes på 1960- och 1970-talen och inte uppfyller nuvarande krav på kliniska fas III-prövningar. För andra indikationer som är godkända i vissa länder är det ofrånkomligt att dra slutsatsen att effekten inte är dokumenterad utan bygger på anekdotiska belägg för klinisk effekt. Det finns alternativa lösningar för den aktuella indikationen i EU.

Med hänsyn till samtliga dessa element fann CHMP att förhållandet mellan fördelar och risker för carisoprodol inte kan anses vara tillfredsställande och rekommenderade att de godkännanden för försäljning för de läkemedel som anges i bilaga I ska dras in.

SKÄL FÖR DEN TILLFÄLLIGA INDRAGNINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

CHMP fann, med beaktande av följande, att förhållandet mellan fördelar och risker för carisoprodol inte längre kan anses vara positivt:

Kommittén behandlade förfarandet om läkemedel innehållande carisoprodol i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse.

Kommittén fann att det har framkommit allt fler belägg för en risk för missbruk, psykomotorisk nedsättning och förgiftning i samband med carisoprodol. Dessa symptom kan tillskrivas det faktum att carisoprodol har ett lågt terapeutiskt index. Det har publicerats flera artiklar som beskriver läkemedlets potential för missbruk, toxicitet och beroende. Det finns dessutom uppgifter från giftcentraler som bekräftar dessa farhågor.

Kommittén har beaktat att carisoprodol i första hand är indikerat för akut smärta i korsryggen, men korsryggssmärter har en sådan karaktär att detta har resulterat i en tendens till att läkemedlet används under längre tid, vilket ökar risken för beroende. Därför är det i praktiken svårt att uppnå ett säkert förbrukningsmönster av läkemedel innehållande carisoprodol hos många patienter.

Kommittén har beaktat att effekterna av carisoprodol är dåligt dokumenterade. Det finns bara tre relativt gamla studier som visar effekten vid akut smärta i korsryggen. Det finns över huvud taget inte några bevis på effekt för andra doseringar av carisoprodol och för kombinationsprodukter. Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel innehållande carisoprodol har inte inkommit med några hållbara kliniska data som kan påvisa effekten av carisoprodol. CHMP har vidare noterat att det finns andra effektiva läkemedel med en mera tillfredsställande säkerhetsprofil för behandling av akut smärta i korsryggen.

CHMP rekommenderade därför att de godkännanden för försäljning för alla läkemedel innehållande carisoprodol som finns upptagna i förteckningen i bilaga I tillfälligt ska dras in. För att indragningen ska hävas måste innehavarna av godkännande för försäljning lägga fram följande:

- Uppgifter som påvisar att läkemedlen kan användas säkert med beaktande av uppgifter från giftcentraler i Europa.
- Uppgifter som har hämtats från lämpligt utformade kliniska prövningar (inklusive ett aktivt jämförelsepreparat) och som påvisar övertygande effekt och säkerhet samt data som kan motivera den föreslagna dosen.
- Detaljerade åtgärder för att minimera risker och metoder för att säkerställa att effekten av sådana åtgärder kan utvärderas korrekt när de väl har genomförts.