



**ENDGÜLTIGES GUTACHTEN DES AUSSCHUSSSES FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN
GEMÄSS ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG DES RATES, EINSCHLIESSLICH
ÄNDERUNGEN, FÜR**

Arzneimittel

Internationaler Freiname:

Chlormezanon

Namen:

siehe Anhang A

Darreichungsformen:

siehe Anhang A

Stärken:

siehe Anhang A

Arten der Anwendung:

siehe Anhang A

Hintergrundinformationen

Am 22. Januar 1997 wurde ein Gutachten des CPMP zu Chlormezanon gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, in der geänderten Fassung, angenommen (Anhang B), das einen Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller chlormezanonhaltigen Arzneimittel in der Gemeinschaft befürwortet. Die wissenschaftlichen Schlußfolgerungen und die Gründe für den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden im Anhang zu dem Gutachten dargelegt (Anhang C).

Rechtsgültige Mitteilungen über die Absicht, Widerspruch gegen das Gutachten einzulegen, wurden von zwei der Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von chlormezanonhaltigen Arzneimitteln, Azupharm GmbH und Merckle GmbH, am 7. Februar bzw. am 10. Februar 1997 vorgelegt. Alle Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden am 20. Februar 1997 von diesem Widerspruch in Kenntnis gesetzt.

Die Verbände der deutschen pharmazeutischen Industrie - der "Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.", der "Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V.", der "Verband aktiver Pharmaunternehmen e.V." und der "Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V." - haben im Namen der Azupharma GmbH und der Merckle GmbH eine gemeinsame Widerspruchsbegründung vorgelegt.

Widerspruchsbegründung

Die Begründung für den durch die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen erhobenen Widerspruch kann wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Einwände gegen die Auffassung, es fehle an Belegen für die Wirksamkeit.
2. Diskrepanz, die sich aufgrund der unterschiedlichen Inzidenzraten für schwerwiegende Hautreaktionen in Frankreich und Deutschland ergibt.
3. Einwände gegen die Schlußfolgerungen der ELYS-SCAR-Studie (Roujeau, 1995, NEJM, 333; 1600-1607).
4. Eine Modellrechnung zur Häufigkeit von tödlichen Nebenwirkungen alternativen Therapien.
5. Ein Vorschlag, demzufolge eine Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage zur gewünschten Risikominimierung führen würde.

Endgültiges Gutachten

Bezugnehmend auf die Widerspruchsbegründung durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist der CPMP folgender Meinung:

1. Es gibt nicht viele Belege für die Wirksamkeit von Chlormezanon, und sie zeigen eine dem einfachen Analgetikum Paracetamol vergleichbare Wirksamkeit. Vergleichsstudien mit Wirkstoffen, die bei den empfohlenen Indikationen von Chlormezanon verwendet werden, sind nicht verfügbar.

2. Wenngleich sich die Inzidenz aller schwerwiegenden Hautreaktionen (toxische epidermale Nekrose (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme majus) in Schweden und Frankreich von der Inzidenz in Deutschland unterscheidet, ist die toxische epidermale Nekrose in Frankreich, Deutschland und Schweden gleich häufig aufgetreten. Erneutes Auftreten nach Reexposition und epidemiologische Daten bestätigen, daß Chlormezanon schwerwiegende Hautreaktionen verursacht.
3. Seit der Veröffentlichung der ELYS-SCAR-Studie haben weitere Ergebnisse aus dieser Studie gezeigt, daß die Verwendung von Chlormezanon allein in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko des Stevens-Johnson-Syndroms und der toxisch epidermalen Nekrose steht.
4. Aus der Modellrechnung können keinerlei Schlußfolgerungen gezogen werden, da die Präsentation der Ergebnisse keine Sensitivitätsanalyse der Hypothesen beinhaltete.
5. Der CPMP ist der Auffassung, daß die Änderung der Produktinformation nicht in zufriedenstellendem Maße zu einer Risikominderung führen würde.
6. Im Hinblick auf das nachgewiesene Risiko schwerwiegender Hautreaktionen und die Belege für die Wirksamkeit wird erachtet, daß die Risiken den Nutzen überwiegen.

Zusammenfassend bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Berücksichtigung der nur beschränkt belegten Wirksamkeit und des Risikos schwerwiegender Hautreaktionen ungünstig.

Nach Prüfung der Widerspruchsbegründung, die am 21. März 1997 eingereicht wurde, ist der CPMP der Auffassung, daß das Gutachten vom 22. Januar 1997 nicht revidiert wird und daß die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der im Anhang A aufgeführten Arzneimittel widerrufen werden sollten.

Dieses Gutachten wird mit Anhängen und Anlagen der Europäischen Kommission, den Mitgliedstaaten und den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt.

London, den 14. Mai 1997

Im Namen des CPMP
Prof. J.-M. Alexandre, Vorsitzender

ANHANG C

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA IM NACHGANG ZU
EINEM GUTACHTEN DES CPMP GEMÄSS ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG
DES RATES**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON CHLORMEZANON

Am 25. September 1996 ersuchte Deutschland den CPMP unter Bezugnahme auf Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates in geänderter Fassung aufgrund bestehender Besorgnisse hinsichtlich des Risikos für Patienten bei der Verwendung von Chlormezanon (schwere dermale Nebenwirkungen) um ein Gutachten zu der Frage, ob ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Chlormezanon besteht in der Indikation, in der es in der EU sehr häufig eingesetzt wird, d.h. bei Rückenschmerzen im Bereich der unteren Wirbelsäule bei gleichzeitiger Muskelverspannung.

Der CPMP kam auf seiner Sitzung vom 20.-22. Januar 1997 nach Überprüfung des Sachverhalts auf der Grundlage der Beurteilung durch die Arbeitsgruppe "Pharmakovigilanz" des CPMP sowie der vom Berichterstatter und Mitberichterstatter versandten Bewertungsberichte zu nachstehenden Schlußfolgerungen:

Wirksamkeitsaspekte:

Es gibt wenige Belege für die Wirksamkeit von Chlormezanon und ihre Qualität ist unzureichend.

Was die Wirksamkeit von Chlormezanon und anderer zentral wirkender Muskelrelaxantien bei Rückenschmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule - die wichtigste Indikation für Chlormezanon in der EU - betrifft, gibt es keine validen Untersuchungen, die entsprechend dem gegenwärtig gültigen Standard durchgeführt wurden und die einen stärkeren Effekt als den von Analgetika nachgewiesen haben. Es wurde keine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Chlormezanon mit der anderer Muskelrelaxantia durchgeführt.

Sicherheitsaspekte:

Bei Beurteilung des gesamten Sicherheitsprofils von Chlormezanon kam der CPMP zu dem Schluß, daß das bedeutendste Risiko das Auftreten von Fällen lebensbedrohender toxischer epidermaler Nekrose und anderer Hautreaktionen mit Blasenbildung darstellt. Erkenntnisse aus zwei französischen Erhebungen zur Arzneimittelsicherheit, aus einer multinationalen Fall-Kontroll-Studie und aus Spontanberichterstattungen legen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Chlormezanon und schwerwiegenden Hautreaktionen nahe.

Schwere Hautreaktionen können auch bei der Anwendung anderer Muskelrelaxantien auftreten, doch auf der Basis der verfügbaren Daten kann angenommen werden, daß sie bei der Anwendung von Chlormezanon häufiger sind.

Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses:

Der CPMP kam zu dem Schluß, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis von chlormezanonhaltigen Arzneimitteln ungünstig ist.

BEGRÜNDUNG FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung folgender Gründe:

- Der CPMP wurde gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates für Chlormezanon befaßt;
- Nach Bewertung des Risikos von Chlormezanon ist sich der Ausschuß darüber einig, daß die besondere Besorgnis hinsichtlich der Sicherheit von chlormezanonhaltigen Arzneimitteln insbesondere wegen des Risikos einer toxischen epidermalen Nekrose und anderer schwerwiegender Hautreaktionen begründet ist;

- Der CPMP stellte fest, daß es nur wenige Belege für die Wirksamkeit von Chlormezanon gibt und ihre Qualität unzureichend ist, daß es keine validen, nach dem gegenwärtig gültigen Standard durchgeführten Untersuchungen gibt, die einen stärkeren Effekt als den von Analgetika nachgewiesen haben;
- Der CPMP hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Chlormezanon bewertet. Er kam zu dem Schluß, daß der Wirkstoff vom Markt zurückzuziehen ist, da angesichts des nur begrenzt belegten Nutzens und des Risikos von zwar seltenen, aber schwerwiegenden, z.T. lebensbedrohlichen Nebenwirkungen das Nutzen-Risiko-Verhältnis für chlormezanonhaltige Arzneimittel als ungünstig beurteilt wurde.

befürwortet die EMEA den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller chlormezanonhaltigen Arzneimittel.