



DICTAMEN DEFINITIVO DEL COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE MODIFICADA, PARA

Medicamento

Denominación Común Internacional:	Clormezanona
Nombres:	véase Anexo A
Formas farmacéuticas:	véase Anexo A
Dosis:	véase Anexo A
Vías de administración:	véase Anexo A

Antecedentes

El 22 de enero de 1997 fue aprobado un dictamen del CPMP (Anexo B) sobre la clormezanona, elaborado de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo modificada, en el que se recomendaba la retirada de todos los medicamentos que contengan clormezanona. Las conclusiones científicas y los motivos para la retirada de las Autorizaciones de Comercialización figuraban en el Anexo al dictamen (Anexo C).

Dos de los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización para medicamentos que contienen clormezanona, Azupharma GmbH y Merckle GmbH, presentaron solicitudes válidas de apelación en contra del Dictamen, el 7 de febrero y el 10 de febrero respectivamente. El 20 de febrero de 1997 se remitió a todos los titulares de las autorizaciones de comercialización una notificación de la apelación.

El 21 de marzo de 1997 las asociaciones profesionales de la industria farmacéutica alemana, "Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.", "Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V.", "Verband aktiver Pharmaunternehmen e.V." y "Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.", presentaron los motivos conjuntos para la apelación, en representación de Azupharma GmbH y Merckle GmbH.

Motivos de la apelación

Los motivos de la apelación presentados por algunos titulares de las autorizaciones de comercialización pueden resumirse del siguiente modo:

1. objeción a la opinión de que faltan datos sobre la eficacia.
2. discrepancia suscitada por las diversas tasas de incidencia de las reacciones cutáneas severas en Francia y Alemania.
3. objeción a las conclusiones del estudio ELYS-SCAR (Roujeau, 1995, NEJM, 333; 1600-1607).
4. un modelo de los efectos adversos letales de otras terapias sustitutivas.
5. una propuesta en el sentido de que la modificación del Resumen de Características del Producto y la información a los pacientes contribuirán a minimizar el riesgo.

Dictamen definitivo

En relación con los motivos de la apelación presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización, el CPMP considera que:

1. Las pruebas en favor de la eficacia de la clormezanona son limitadas y muestran una eficacia similar a la del paracetamol, un analgésico simple. No disponemos de estudios comparativos con otros agentes utilizados para las indicaciones recomendadas de la clormezanona.
2. Pese a que incidencia de todas las reacciones cutáneas severas (necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme majus) fue de un nivel diferente en Suecia y Francia, en contraste con Alemania, la necrólisis epidérmica tóxica tuvo una incidencia similar en Francia, Alemania y Suecia. Las pruebas positivas de estimulación y los datos epidemiológicos confirman que la clormezanona causa reacciones cutáneas severas.

3. A partir de la publicación del estudio ELYS-SCAR, resultados posteriores del mismo muestran que la utilización aislada de la clormezanona está estrechamente vinculada al riesgo de padecer el síndrome Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.
4. No puede extraerse conclusión alguna del ejercicio de modelización, dado que la presentación de los resultados no incluía un análisis de sensibilidad a las hipótesis.
5. Se considera que la modificación de la información sobre el producto no minimizará el riesgo hasta un nivel satisfactorio.
6. En consecuencia, y a la vista del riesgo demostrado de padecer reacciones cutáneas severas en contraposición a la eficacia demostrada, se considera que los riesgos superan a los beneficios.

En resumen, teniendo en cuenta lo limitado de la eficacia demostrada y el riesgo de reacciones cutáneas severas, el perfil riesgo/beneficio es negativo.

El CPMP, tras examinar los motivos de la apelación presentados el 21 de marzo de 1997, ha llegado a la conclusión de que no debe revisar su dictamen de 22 de enero de 1997, y que deben revocarse las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos a que se hace referencia en el Anexo A.

El presente dictamen, junto con sus anexos y apéndices, se transmite a la Comisión Europea, a los Estados miembros y a los titulares de las autorizaciones de comercialización.

Londres, a 14 de mayo de 1997

En nombre del CPMP
Prof. J.-M. Alexandre, Presidente

ANEXO C
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA SOBRE LA BASE DEL
DICTAMEN DEL CPMP, FORMULADAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12
DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LA CLORMEZANONA

El 25 de septiembre de 1996, y en relación con la preocupación existente sobre el riesgo de severas reacciones cutáneas adversas para los pacientes que usan clormezanona, Alemania solicitó al CPMP, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 12 de la directiva del Consejo 75/319/CEE modificada, un dictamen sobre si existe una razón riesgo/beneficio desfavorable de la clormezanona para una de las indicaciones más habituales de este fármaco en la U.E., la lumbalgia con contractura muscular.

El CPMP, en su reunión de los días 20-22 de enero de 1997 examinó el particular y llegó a las siguientes conclusiones, sobre la base de su Grupo de trabajo sobre farmacovigilancia y de los informes de evaluación distribuidos por el ponente y el ponente adjunto.

Visión de conjunto sobre la eficacia:

Las pruebas de eficacia de la clormezanona son limitadas y de poca calidad.

Por lo que respecta a la eficacia de la clormezanona y otros relajantes musculares para el lumbago de acción central, la indicación principal para la que se utiliza la clormezanona en la U.E., no hay estudios válidos diseñados de acuerdo con los estándares actuales y que hayan probado un efecto superior al de los analgésicos. No se ha llevado a cabo ningún estudio comparativo de la eficacia de la clormezanona y otros relajantes musculares.

Visión de conjunto de la seguridad:

Al examinar el perfil general de seguridad de la clormezanona, se llegó a la conclusión de que el riesgo más importante era la posibilidad, con peligro para la vida del paciente, de necrólisis epidérmica tóxica y otras reacciones bullosas. Las pruebas procedentes de dos estudios franceses de farmacovigilancia, un estudio multinacional de caso control e informes espontáneos sugieren una asociación causal entre la clormezanona y las reacciones cutáneas severas.

Aunque éstas también pueden producirse con otros relajantes musculares, a los datos disponibles sugieren que la frecuencia relativa de las reacciones cutáneas adversas es mayor con la clormezanona.

Evaluación general del riesgo/beneficio

El CPMP consideró desfavorable la relación riesgo/beneficio de los compuestos a base de clormezanona.

FUNDAMENTO DE LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando que,

- el Comité examinó la remisión formulada de acuerdo con el artículo 12 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE en relación con la clormezanona,

- tras la evaluación de los riesgos del producto, el Comité convino en que existe una preocupación particular en relación a la seguridad de los medicamentos a base de clormezanona, en particular, el riesgo de necrólisis epidérmica tóxica y de otras reacciones cutáneas graves.

- el Comité convino en que la evidencia de la eficacia de la clormezanona es limitada y de poca calidad, en que no hay publicados estudios válidos diseñados según los estándares actuales, que hayan probado un efecto superior al de los analgésicos.

- el Comité examinó el equilibrio de riesgo/beneficio de la clormezanona. Llegó a la conclusión de que no debe mantenerse en el mercado porque, dadas las escasas evidencias de beneficio y el riesgo de reacciones adversas severas con peligro para la vida, aunque de baja incidencia, consideró desfavorable la razón riesgo/beneficio de los compuestos a base de clormezanona.

la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos ha recomendado la revocación de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos a base de clormezanona.