

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ARTEN DER ANWENDUNG UND DER INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name (Phantasiebezeichnung)</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Tschechische Republik	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H -1106 Budapest Hungary	Scutamil C	150mg carisoprodol/ 100mg paracetamol	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Actavis Group hf Reykjavíkurvegur 76-78 IS-220 Hafnafjörður Iceland	Somadril	350mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnafjörður Iceland	Somadril Comp	200mg carisoprodol/ 160mg paracetamol/ 32 mg caffeine	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Uni Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories ABEE 14km National Highway Athens- Lamia, 14564 K. Kifissia	Artifar	350mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Uni Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories ABEE 14km National Highway Athens- Lamia, 14564 K. Kifissia	Relacton-C	200mg carisoprodol/ 300mg paracetamol	Tablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Uni Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories ABEE 14km National Highway Athens- Lamia, 14564 K. Kifissia	Relacton-C	400mg carisoprodol/ 600mg paracetamol	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Ungarn	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H -1106 Budapest Hungary	Scutamil-C	150mg carisoprodol, 100mg paracetamol	Tablette	Zum Einnehmen

Island	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Somadril	350mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Somadril Comp	200mg carisoprodol/ 160mg paracetamol	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	TEOFARMA Srl Sede legale: via F.lli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene (PV) Italy	Soma complex	140mg carisoprodol /500mg metamizole sodium	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	TEOFARMA Sr Sede legale: via F.lli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene (PV) Italy	Soma complex	600mg carisoprodol /1000mg metamizole sodium	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Norwegen	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Somadril	350mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slovakei	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H -1106 Budapest Hungary	Scutamil C	150mg carisoprodol/ 100mg paracetamol	Filmtablette	Zum Einnehmen

Spanien	Laboratorios BELMAC SA Teide, 4- planta baja- Polígono empresarial La Marina (28700 San Sebastián de los Reyes) Madrid Spain	Mio Relax	350mg	Tablette	Zum Einnehmen
Spanien	Laboratorios Rimafar Polígono industrial Malpica c, nº 4 50057 Zaragoza Spain	Relaxibys	200mg carisoprodol/ 500mg paracetamol	Tablette	Zum Einnehmen
Schweden	Actavis Group hf Reykjavíkurvegur 76-78 IS-220 Hafnafjörður Iceland	Somadril	350mg	Tablette	Zum Einnehmen
Schweden	Actavis Group hf Reykjavíkurvegur 76-78 IS-220 Hafnafjörður Iceland	Somadril comp.	200mg carisoprodol/ 160mg paracetamol/ 32mg caffeine	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Forest Laboratories UK Limited Bourne Road Bexley Kent DA5 1NX United Kingdom	Carisoma	125mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Forest Laboratories UK Limited Bourne Road Bexley Kent DA5 1NX United Kingdom	Carisoma	350mg	Tablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DAS RUHEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE CARISOPRODOL ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Carisoprodol ist ein zentral wirksames Arzneimittel zur Kurzzeitbehandlung von akuten Schmerzen im unteren Rückenbereich.

Carisoprodol-haltige Arzneimittel sind seit 1959 in Europa erhältlich und sind in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten zugelassen (siehe Anhang I, der eine Liste der in der EU zugelassenen Carisoprodol-haltigen Arzneimittel umfasst). Sie werden in 12 EU-Mitgliedstaaten in Form von Tabletten und Zäpfchen auf Rezept angeboten. Alle Carisoprodol-haltigen Arzneimittel in der EU wurden gemäß den nationalen Genehmigungsverfahren zugelassen.

Am 20. April 2007 veröffentlichte die zuständige norwegische Behörde, *Norwegian Medicines Agency* (NoMA), eine Schnellwarnung, in der sie alle Mitgliedstaaten, die EMEA und die Europäische Kommission gemäß Artikel 107 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG, von der Entscheidung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Actavis, unterrichtete, auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Carisoprodol-haltige Arzneimittel ab dem 1. Mai 2008 in seinem Mitgliedstaat freiwillig zu verzichten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entschied sich für den freiwilligen Verzicht auf der Grundlage einer von der NoMA erstellten Bewertung. In ihrer Bewertung war die NoMA zu dem Schluss gekommen, dass Carisoprodol mit einem erhöhten Missbrauchs-, Sucht- und Intoxikationsrisiko sowie einem erhöhten Risiko von durch psychomotorische Beeinträchtigung bedingten Ereignissen einhergeht.

Der CHMP diskutierte dieses Thema bei seiner Plenarsitzung im September 2007 und das Verfahren gemäß Artikel 107 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG wurde bei der Sitzung des CHMP im September 2007 eingeleitet.

Sicherheit

Es gibt Erkenntnisse, dass Carisoprodol mit einem Missbrauchs- und Vergiftungsrisiko sowie einem Risiko psychomotorischer Beeinträchtigung assoziiert ist. In einer Reihe von wissenschaftlichen Publikationen wurden die Nebenwirkungen Intoxikation und psychomotorische Beeinträchtigung analysiert. Darüber hinaus liegen Informationen über spontane Meldungen und Berichte aus Giftberatungszentren in Europa und den USA vor, in denen auf Probleme mit Vergiftungen hingewiesen wird. In den drei Beobachtungsstudien, die 2007 in Norwegen veröffentlicht wurden, gab es Erkenntnisse über die Signale von Missbrauch und Beeinträchtigung, welche dank des spontanen Meldesystems in Norwegen erkannt worden waren. In einer dieser Studien wurde beobachtet, dass Patienten, die Carisoprodol eingenommen hatten, ein erhöhtes Risiko aufzuweisen schienen, in Verkehrsunfälle mit Personenschäden verwickelt zu sein. Die Studie stützte damit die Erkenntnisse einer früheren Publikation, in der bereits auf die beeinträchtigenden Wirkungen von Carisoprodol hingewiesen worden war.

Da die pharmakologischen Studien mit Carisoprodol sich auf Einzeldosis-Untersuchungen beschränkten, gab es Ungewissheiten über den für die beobachteten Wirkungen von Carisoprodol verantwortlichen Mechanismus. Man war sich nicht klar darüber, ob Carisoprodol selbst oder seine Metaboliten dafür verantwortlich zeichnen. Im Rahmen der Ergebnisse der Studie, die während dieses Verfahrens erstellt wurde, wurde eine Sedation, psychomotorische Beeinträchtigung und andere Beeinträchtigungen etwa 1,5 Stunden nach Einnahme beobachtet, was den Schluss nahelegt, dass diese Wirkungen auf Carisoprodol selbst und nicht auf seine Metaboliten zurückzuführen sind.

Im pharmakokinetischen Teil der o. a. Studie wurde gezeigt, dass die Blutkonzentrationskurve rasch ansteigt und wieder abfällt. Das bedeutet, dass die durch hohe Carisoprodolkonzentrationen bedingten Nebenwirkungen leichter zu identifizieren sind. Die in dieser Studie gemessenen Serumkonzentrationen von Carisoprodol bestätigen zusammen mit den pharmakodynamischen

Ergebnissen in Bezug auf Schläfrigkeit ganz klar die Ergebnisse der norwegischen Beobachtungsstudie, dass bei Carisoprodoleinnahme vom Führen von Kraftfahrzeugen aufgrund von Schläfrigkeit streng abgeraten werden sollte.

Der Mangel an neueren Sicherheitsstudien, die einen Vergleich von Carisoprodol mit anderen Analgetika mit einem besser untersuchten Sicherheitsprofil, die für dieselbe Indikation zur Verfügung stehen, zum Gegenstand haben, macht den Bedarf für weitere und eingehendere systematische Untersuchungen deutlich.

Von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden mehrer Aktionen zur Risikominderung vorgeschlagen (wie Einschränkung der Indikation, Empfehlung nur zur Kurzzeitbehandlung, Verkauf von kleineren Packungen sowie Änderung der Verschreibungskategorie in Richtung strengerer Einschränkung). In Norwegen wurden die meisten dieser Aktionen bereits 1995 umgesetzt, zeigten jedoch keine Wirkung hinsichtlich der Verschreibungs- und Einnahmepaxis des Produkts. In den neueren Beobachtungsstudien zeigte sich weiterhin ein verzerrtes Bild der Verschreibungsmuster. Angesichts dieser Beobachtungen wird davon ausgegangen, dass solche Risikominderungsmaßnahmen keinen wertvollen Beitrag für die Bewertung der Verwendung von Carisoprodol darstellen, solange sie nicht überwacht und ihre Auswirkungen präzise bewertet werden können.

Nutzen-Risiko-Analyse

Carisoprodol ist mit einem Missbrauchs- und Vergiftungsrisiko sowie dem Risiko von psychomotorischer Beeinträchtigung verbunden.

Akute Schmerzen im unteren Rückenbereich ist die einzige Indikation, die in drei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien aus den 60er und 70er Jahren über Carisoprodol 350 mg nachgewiesen wurde, welche nicht mehr den aktuellen Standard der klinischen Phase III Studien erfüllen. Es muss angenommen werden, dass die Wirksamkeit von Carisoprodol für andere Indikationen, für die es in manchen Ländern zugelassen wurde, nicht dokumentiert ist, sondern auf Erfahrungsberichten über seine klinische Wirksamkeit beruht. In der EG stehen alternative Arzneimittel für die betreffenden Indikationen zur Verfügung.

Auf der Grundlage all dieser Elemente kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Carisoprodol nicht als günstig anzusehen ist, und empfahl deshalb das Ruhen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die im Anhang I aufgeführten Arzneimittel.

BEGRÜNDUNG FÜR DAS RUHEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung folgender Gründe:

Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 107 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG für Carisoprodol-haltige Arzneimittel.

Der Ausschuss stimmte überein, dass es zunehmende Erkenntnisse über das Missbrauchs- und Vergiftungsrisiko und das Risiko von psychomotorischen Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit Carisoprodol gibt. Diese Symptome sind auf einen niedrigen therapeutischen Index von Carisoprodol zurückzuführen. Eine Reihe von wissenschaftlichen Artikeln über das Missbrauchs-, Toxizitäts- und Abhängigkeitspotentials dieses Arzneimittels wurden veröffentlicht. Darüber hinaus liegen Daten aus Giftberatungszentren vor, die diese Bedenken bestätigen.

Der Ausschuss stimmte überein, dass Carisoprodol primär für die Behandlung von akuten Schmerzen im unteren Rückenbereich indiziert ist, jedoch aufgrund der Natur von Rückenschmerzen im Lendenbereich häufig eine Tendenz zu einer Langzeiteinnahme dieser Substanz zu beobachten war, die zu einer Erhöhung des Abhängigkeitsrisikos führte. Deshalb stellt es sich in der Praxis als schwierig heraus, bei vielen Patienten ein sicheres Einnahmemuster von Carisoprodol-haltigen Arzneimitteln zu gewährleisten.

Der Ausschuss stimmte überein, dass die Wirksamkeit von Carisoprodol-haltigen Produkten nur spärlich dokumentiert ist. Es gibt nur drei relative alte Studien, in denen die Wirksamkeit von Carisoprodol bei Schmerzen im unteren Rückenbereich nachgewiesen wurde. Wirksamkeitsnachweise für andere Dosierungen von Carisoprodol und Kombinationsprodukten fehlen völlig. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Carisoprodol-haltigen Produkte konnten keine stichhaltigen klinischen Daten liefern, welche die Wirksamkeit von Carisoprodol belegt hätten. Des Weiteren führte der CHMP an, dass wirksamere Medikamente mit einem günstigeren Sicherheitsprofil für die Behandlung von akuten Schmerzen im unteren Rückenbereich zur Verfügung stehen.

Der Ausschuss kam auf der Grundlage der oben angeführten Belege zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Carisoprodol-haltigen Arzneimitteln nicht mehr als positiv zu bewerten ist.

Deshalb befürwortet der CHMP das Ruhen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I aufgeführten Carisoprodol-haltigen Arzneimittel.

Zur Aufhebung des Ruhens müssten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen folgende Daten vorlegen:

- Daten, die die sichere Anwendung der Produkte auf dem Hintergrund der Informationen von den Giftberatungszentren in Europa belegen.
- Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit auf der Grundlage von klinischen Studien mit angemessenem Studiendesign (unter Einbeziehung eines aktiven Vergleichsmedikaments) nachweisen, sowie Daten, die die empfohlene Dosis rechtfertigen.
- Detaillierte Vorschläge über Risikominderungsmaßnahmen und Vorgehensweisen, die sicherstellen, dass die Auswirkungen dieser einmal umgesetzten Maßnahmen angemessen bewertet werden können.

ANHANG III

BEDINGUNG FÜR DIE AUFHEBUNG DER AUSSETZUNG

Zur Aufhebung des Ruhens müssten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen folgende Daten vorlegen:

- Daten, die die sichere Anwendung der Produkte auf dem Hintergrund der Informationen von den Giftberatungszentren in Europa belegen.
- Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit auf der Grundlage von klinischen Studien mit angemessenem Studiendesign (unter Einbeziehung eines aktiven Vergleichsmedikaments) nachweisen, sowie Daten, die die empfohlene Dosis rechtfertigen.
- Detaillierte Vorschläge über Risikominderungsmaßnahmen und Vorgehensweisen, die sicherstellen, dass die Auswirkungen dieser einmal umgesetzten Maßnahmen angemessen bewertet werden können.