

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (siehe Anhang I)

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel [CMD(h)] stimmt unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 11. April 2013 in Bezug auf Tetrazepam-haltige Arzneimittel mit der darin enthaltenen Empfehlung, wie unten ausgeführt, überein:

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel durch den PRAC

Tetrazepam ist ein Benzodiazepin, das bei schmerzhaften Kontrakturen im Bereich der Rheumatologie oder bei Spastiken angezeigt ist. Benzodiazepine (BZP) fördern die hemmende Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA), wodurch eine beruhigende, hypnotische, krampflösende und muskelentspannende Wirkung entsteht.

Tetrazepam-haltige Arzneimittel sind in Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Lettland, Litauen, Luxemburg, Österreich, Polen, Rumänien, der Slowakei, Spanien und der Tschechischen Republik zugelassen (siehe Anhang I für die Liste der Tetrazepam-haltigen Arzneimittel, die in der EU zugelassen sind).

Am 20. Dezember 2012 informierte Frankreich die Europäische Arzneimittel-Agentur gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG über seine Überlegung, gemäß der Bewertung der Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Tetrazepam-haltiger Arzneimittel zu widerrufen.

Nach Berichten über neue schwere Hautreaktionen in Verbindung mit der Anwendung von Tetrazepam überprüfte die zuständige französische nationale Behörde im November 2012 das Hautrisiko im Zusammenhang mit Tetrazepam auf Grundlage von Ergebnissen aus einer nationalen Pharmakovigilanz-Studie. Diese Überprüfung der Pharmakovigilanz bezog sich auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Haut, die in der französischen nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank seit Erteilung der ersten Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tetrazepam im Jahre 1967 in diesem Mitgliedstaat erfasst wurden. Diese Bewertung zeigte ein erhöhtes Hautrisiko in Zusammenhang mit Tetrazepam zusätzlich zu den pharmakologisch erwarteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Benzodiazepinen auf – die Hälfte der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit Tetrazepam bezogen sich auf die Haut und von den 648 gemeldeten schweren Fällen wurden 305 Fälle gemäß Systemorganklasse als „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ gemeldet: Es wurden 33 Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), 33 Fälle von toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), 59 Fälle von Erythema multiforme (EM) und 15 Fälle von Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) festgestellt, von denen 11 Fälle tödlich verliefen.

Der PRAC berücksichtigte die verfügbaren Daten, einschließlich der Daten aus der französischen Pharmakovigilanz-Studie, Daten, die von anderen Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt wurden, Daten aus Einreichungen der Interessenvertreter, Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurden, sowie veröffentlichter Daten.

Sicherheit

Bei der französischen nationalen Pharmakovigilanz-Studie wurde eine Analyse der seit der ersten Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum 30. Juni 2012 gemeldeten Fälle von Hautwirkungen in der nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank durchgeführt.

Bis zum 30. Juni 2012 wurden in der französischen nationalen Datenbank 2 382 Fälle in Zusammenhang mit Tetrazepam erfasst. Von diesen wiesen 1 617 die WHO-Schlüssel „Verdacht auf“ oder „Wechselwirkung“ auf. Nach Ausschluss eines doppelten Eintrags wurden 1 616 Fälle in die Analyse aufgenommen. Von diesen 1 616 Fällen galten 805 (49,80 %) unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß Systemorganklasse als „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, von denen 305 (37,9 %) als schwerwiegend, einschließlich lebensbedrohlich und tödlich verlaufen, eingestuft wurden. Diese umfassten 33 Fälle von SJS (einschließlich 1 tödlich verlaufenen Falls), 33 Fälle von Lyell-Syndrom (TEN) (einschließlich 9

tödlich verlaufener Fälle), 59 Fälle von EM (einschließlich 1 tötlich verlaufenen Falls), 15 Fälle von DRESS-Syndrom, 3 mögliche Fälle von DRESS-Syndrom und 5 Fälle von akutem generalisiertem pustulösem Exanthem. Tetrazepam war bei 18 von 81 Fällen von SJS, TEN oder DRESS das einzige unter Verdacht stehende Arzneimittel oder hatte einen Score zur Bewertung des Kausalzusammenhanges, der höher als bei den gleichzeitig verabreichten Behandlungen war.

Fälle von Anaphylaxie wurden ebenfalls berichtet. Darüber hinaus wurden 10 Fälle von Angioödem, das eine allergische Reaktion vom Soforttyp hervorrief, sowie 67 Fälle von Medikamentenausschlag, zusätzlich zu den vorherigen Fällen, mit oder ohne Beteiligung von mindestens einem Organ, beschrieben.

Viele der Hautreaktionen waren makulo-papulös, aber gelegentlich auch vesikulär, pustulär, purpurisch oder bullös. Dies weist darauf hin, dass schwere Hautreaktionen unter Tetrazepam wahrscheinlich mit einer Allergie vom verzögerten Typ (Typ-IV-Allergie) in Zusammenhang stehen, was durch positive Pflasterproben bei 79 von 115 Fällen, in denen ein Allergietest durchgeführt wurde, unterstützt wird.

Wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originalpräparats in seiner schriftlichen Antwort auf die Liste von Fragen des PRAC mitgeteilt, wurden gemäß der Pharmakovigilanz-Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen seit der Markteinführung des Arzneimittels im Jahre 1969 bis zum 31. Mai 2012 (Datenstichtag) 513 eindeutige Fälle von Hautreaktion oder Allergie in Bezug auf 748 Reaktionen unter Tetrazepam gemeldet. Achtunddreißig (38) Fälle waren nicht medizinisch bestätigt, 475 Fälle waren medizinisch bestätigt. Darunter wurden 180 Fälle direkt an das Unternehmen gemeldet, 245 Fälle wurden von den Gesundheitsbehörden gemeldet und 50 Fälle wurden in der weltweiten wissenschaftlichen Literatur gefunden. Insgesamt sind die am häufigsten berichteten Hautreaktionen in absteigender Reihenfolge verschiedene Typen von Hautausschlag ohne genaue Angabe (162 Fälle), Pruritus (94 Fälle), Erythema multiforme (48 Fälle), Urtikaria (47 Fälle), toxische epidermale Nekrolyse (35 Fälle), Angioödem (34 Fälle), Stevens-Johnson-Syndrom (31 Fälle), Erythem (28 Fälle), toxischer Hautausschlag (19 Fälle), Exfoliation der Haut (16 Fälle), Dermatitis bullös, nicht näher bezeichnet (NNB) (16 Fälle) und DRESS-Syndrom (7 Fälle).

Eine spezifische Analyse der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berichteten relevantesten schweren unerwünschten Hautreaktionen bezüglich ihrer Beschaffenheit und Schwere erfolgte in der Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Liste von Fragen des PRAC. Insgesamt gelten mehr als 40 % der berichteten Fälle gemäß Systemorganklasse als „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“; es wurden schwere unerwünschte arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs; SCARs), wie etwa SJS, TEN, DRESS-Syndrom und EM, nach Tetrazepam-Behandlung diagnostiziert und 11 tödlich verlaufene Fälle gemeldet; in 8 Fällen wurde der tödliche Verlauf infolge der Hautreaktion gemeldet und 3 Fälle wurden auf eine assoziierte Reaktion zurückgeführt. Allergietests wurden in mehreren Fällen durchgeführt. Insgesamt waren geschätzte 70 bis 80 % der durchgeführten Allergietests positiv. In den meisten Fällen wurde der Kausalzusammenhang mit Tetrazepam als möglich (86 % der Fälle) und in einigen Fällen als wahrscheinlich (11 % der Fälle) angegeben.

Der PRAC erkannte an, dass bei den meisten gemeldeten Berichten eine Anwendung mehrerer Arzneimittel stattgefunden hatte. Allerdings ist die Zurechenbarkeit von Tetrazepam bei einer großen Zahl von Fällen sehr wahrscheinlich. Dies wird durch die Ergebnisse der Allergietests bestätigt, bei denen bei einer Reihe von Fällen nur Tetrazepam positive Ergebnisse aufwies. Darüber hinaus wurden nach Wiederaufnahme der Behandlung Fälle mit neuen Episoden von Hauterkrankungen berichtet.

In Bezug auf die Fälle von SJS/TEN, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beschrieben wurden, wurden 65 medizinisch bestätigte schwere Fälle von SJS/TEN berichtet. Hierbei handelte es sich um 31 Fälle von SJS und 35 Fälle von TEN, einschließlich eines Falles mit beiden Reaktionen. In 10 Fällen wurde die Diagnose mittels Hautbiopsie bestätigt. Die Zeit bis zum Auftreten der Reaktion lag bei 14 Patienten zwischen 1 und 3 Wochen, während in 9 Fällen eine kürzere Zeit bis zum Auftreten berichtet wurde (<7 Tage), einschließlich 6 Fälle mit einer sehr kurzen Zeit bis zum Auftreten von 1 bis 3 Tagen. In fast allen Fällen mit Informationen über die Dauer der Behandlung mit Tetrazepam wurde eine Behandlungsdauer von bis zu einem Monat beobachtet; in 9 Fällen war die Dauer sehr kurz (weniger als 4 Tage).

Über schwere unerwünschte Hautreaktionen unter Tetrazepam wurde auch in der veröffentlichten Literatur berichtet^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. Hautreaktionen wurden auch in den Antworten anderer

¹ Sanchez I et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam [Stevens-Johnson-Syndrom durch Tetrazepam]. Allergol Immunopathol 1998;26:55-57.

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und den Einreichungen der Interessenvertreter aufgeführt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte seine Sichtweise der möglichen Mechanismen Tetrazepam-induzierter Hautreaktionen vor: ein struktureller Unterschied zwischen Tetrazepam und anderen Benzodiazepinen (d. h. der substituierte Cyclohexenylring von Tetrazepam) steht eventuell in Zusammenhang mit den verschiedenen allergischen Reaktionen der Haut, die unter Tetrazepam beobachtet wurden. Das Potential eines nukleophilen Angriffs, der in der Literatur (von *Barbaud et al, 2009*) vorgeschlagen wird, steht in Einklang mit dem Mechanismus, der von der In-silico-Analyse vorgeschlagen wird, und könnte das berichtete Fehlen einer Kreuzreaktivität zwischen Tetrazepam und anderen Benzodiazepinen bei Patienten mit allergischen Reaktionen der Haut erklären. Die Affinität von Tetrazepam zu Haut könnte den Ort der allergischen Reaktion erklären.

Der PRAC zog Maßnahmen zur Risikominimierung in Erwägung, einschließlich einer Reduzierung der Behandlungsdauer auf 6 Tage und einer Beschränkung der Anwendungsgebiete, um das Risiko schwerer Hautreaktionen zu senken. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa zusätzliche Änderungen an den Produktinformationen (Gegenanzeigen, Warnhinweise), Kommunikationsmaterial (Therapiepass, Schreiben an Angehörige der Gesundheitsberufe) und eine Reduzierung der Packungsgröße, wurden während der Erörterung ebenfalls in Erwägung gezogen.

Unter Berücksichtigung der Anwendungsgebiete von Tetrazepam stellte der PRAC die Effektivität einer Reduzierung der Behandlungsdauer angesichts des Potentials einer wiederholten Anwendung infrage. Darüber hinaus war der PRAC der Ansicht, dass die klinischen Daten, welche den Nutzen einer 6-tägigen Behandlungsdauer unterstützen, nicht ausreichend robust sind.

Angesichts der Unvorhersagbarkeit dieser Art von Nebenwirkungen würde eine Beschränkung der Anwendungsgebiete keine effektive Maßnahme zur Risikominimierung darstellen.

Die Option eines Therapiepasses wurde ebenfalls erörtert, aber auch dies wurde zur Vorbeugung dieser Art von SCARs nicht als effektiv erachtet.

Nach Beurteilung der Gesamtheit der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung schlussfolgerte der PRAC, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen angesichts des Risikos und der Unvorhersagbarkeit schwerer unerwünschter Hautreaktionen unter Tetrazepam nicht ausreichen, um das Risiko auf ein klinisch akzeptables Niveau zu senken.

Angesichts der oben genannten Argumente gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass Tetrazepam im Vergleich zu Arzneimitteln der gleichen pharmakotherapeutischen Gruppe mit einem erhöhten Risiko schwerer unerwünschter Hautreaktionen verbunden ist, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme und DRESS-Syndrom, die lebensbedrohlich sein und tödlich verlaufen können.

² Camarasa JG et al. Tetrazepam allergy detected by patch test [Durch Pflasterprobe nachgewiesene Tetrazepamallergie]. *Contact Dermatitis* 1990;22:246.

³ Quinones D et al. Photodermatitis from tetrazepam [Photodermatitis durch Tetrazepam]. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84.

⁴ Bachmeyer C. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam [Mutmaßliches Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen in Zusammenhang mit Tetrazepam]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8.

⁵ Cabreizo Ballesteros et al. Erythema multiforme to tetrazepam [Erythema multiforme nach Tetrazepam]. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6.

⁶ Delesalle F et al. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam [Toxische epidermale Nekrolyse verursacht durch Tetrazepam]. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480.

⁷ Del Pozo MD et al. Tetrazepam Allergy [Tetrazepamallergie]. *Allergy* 1999;54(11):1226-27.

⁸ Sanchez-Morillas L et al. Systemic dermatitis due to tetrazepam [Systemische Dermatitis aufgrund von Tetrazepam]. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406.

⁹ Blanco R et al. Delayed hypersensitivity to tetrazepam [Überempfindlichkeit vom Spättyp gegen Tetrazepam]. *Allergy* 1997;52(11):1145-6.

¹⁰ Lagnoui R et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam [Tödliche toxische epidermale Nekrolyse im Zusammenhang mit Tetrazepam]. *Therapie* 2001;56(2):187-96.

¹¹ Thomas E et al. Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetrazepam [Akut generalisierendes pustulöses Exanthem aufgrund von Tetrazepam]. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122.

Wirksamkeit

Tetrazepam ist ein Benzodiazepin, das in den Mitgliedstaaten bei schmerzhaften Kontrakturen im Bereich der Rheumatologie und von spastischen Syndromen angezeigt ist. Einige Mitgliedstaaten verfügen über beide Anwendungsgebiete.

Die Ergebnisse klinischer Studien zur Anwendung von Tetrazepam bei beiden Anwendungsgebieten wurden seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tetrazepam veröffentlicht. Insgesamt wird die Wirksamkeit von Tetrazepam beim Anwendungsgebiet schmerzhafter Kontrakturen hauptsächlich von zwei kleinen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (*Arbus 1987* und *Salzmann 1993*), an denen insgesamt 70 Patienten (50 Patienten bzw. 20 Patienten) teilnahmen, unterstützt. In diesen Studien wurde lediglich eine begrenzte Wirksamkeit gezeigt.

Der PRAC stellte auch fest, dass die derzeitigen Leitlinien die Anwendung von Tetrazepam beim Anwendungsgebiet der Spastik nicht nennen.

Die Wirksamkeit von Tetrazepam wurde auch mit anderen Wirkstoffen in kontrollierten, doppelblinden Studien verglichen: diese Studien zeigten bei beiden Anwendungsgebieten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich Daten, die seit der ersten Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, nur eine sehr begrenzte klinische Wirksamkeit von Tetrazepam in den zugelassenen Anwendungsgebieten zeigten.

Schlussfolgerung

Auf Grundlage der vorstehenden Ausführungen schlussfolgerte der PRAC, dass Tetrazepam Sicherheitsbedenken bezüglich schwerer, potenziell tödlicher Hautreaktionen aufweist und begrenzte klinische Wirksamkeit zeigt.

Der PRAC war der Ansicht, dass die während der Beurteilung erörterten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Reduzierung der Behandlungsdauer und Beschränkung der Anwendungsgebiete, nicht ausreichen, um das Risiko zu senken.

Der PRAC schlussfolgerte daher, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Tetrazepam-haltiger Arzneimittel nicht positiv ist.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG für Tetrazepam-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der für Tetrazepam-haltige Arzneimittel verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko von unerwünschten Hautreaktionen. Dies beinhaltete Daten der Mitgliedstaaten und Daten aus der veröffentlichten Literatur, die seit der Erteilung der ersten Genehmigungen für das Inverkehrbringen verfügbar geworden sind, sowie die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Einreichungen der Interessenvertreter.
- Der PRAC stellte fest, dass unter Tetrazepam schwere unerwünschte Hautreaktionen, einschließlich tödlich verlaufener Fälle, berichtet wurden.
- Der PRAC gelangte nach Überprüfung der verfügbaren Daten zu der Ansicht, dass Tetrazepam im Vergleich zu Arzneimitteln der gleichen pharmakotherapeutischen Gruppe mit einem erhöhten Risiko schwerer unerwünschter Hautreaktionen verbunden ist, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme und Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms; DRESS), die lebensbedrohlich sein und tödlich verlaufen können.

- Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich Daten, die seit der ersten Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, nur eine sehr begrenzte klinische Wirksamkeit von Tetrazepam in den zugelassenen Anwendungsgebieten zeigten.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die während der Beurteilung erörterten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Reduzierung der Behandlungsdauer und Beschränkung der Anwendungsgebiete, nicht ausreichen, um das Risiko schwerer Hautreaktionen zu senken –

Angesichts der Sicherheitsbedenken in Bezug auf schwere, potenziell tödlich verlaufende Hautreaktionen und der begrenzten Wirksamkeit von Tetrazepam schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Tetrazepam-haltiger Arzneimittel gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht länger als positiv erachtet wird.

Daher empfiehlt der PRAC gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller in Anhang I aufgeführten Arzneimittel.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang III dargelegt.

Position der CMD(h)

Die CMD(h) nahm unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 11. April 2013 gemäß Artikel 107 Buchstabe k Absatz 1 und Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG sowie der Anhörung eines Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 22. April 2013, eine Position zur Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Tetrazepam-haltiger Arzneimittel ein.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang III dargelegt.