



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29. Mai 2013  
EMA/402567/2013 – Rev. 1

## Genehmigungen für das Inverkehrbringen Tetrazepam-haltiger Arzneimittel in der gesamten EU ausgesetzt

Am 24. April 2013 folgte die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und befürwortete mehrheitlich die Empfehlung des Ausschusses, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Tetrazepam-haltiger Arzneimittel in der gesamten Europäischen Union (EU) auszusetzen. Die CMDh ist als Einrichtung, die die EU-Mitgliedstaaten vertritt, dafür zuständig, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die im Zuge nationaler Zulassungsverfahren innerhalb der EU zugelassen wurden, sicherzustellen.

Tetrazepam, ein Arzneimittel der Klasse der Benzodiazepine, wird in mehreren EU-Mitgliedstaaten angewendet, um schmerzhafte Kontrakturen (wie etwa bei Schmerzen im unteren Rücken und Nackenschmerzen) sowie Spastiken (übermäßige Muskelsteifheit) zu behandeln.

Die Überprüfung von Tetrazepam wurde von der französischen nationalen Agentur für die Sicherheit von Medikamenten und Gesundheitsprodukten (ANSM) nach Berichten schwerwiegender Hautreaktionen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel in Frankreich eingeleitet. Nach Beurteilung aller verfügbaren Daten zum Risiko von Hautreaktionen, einschließlich Daten, die nach der Markteinführung in der EU erfasst wurden, und der veröffentlichten Literatur, schlussfolgerte der PRAC, dass Tetrazepam im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen mit einem geringen, aber erhöhten Risiko schwerwiegender Hautreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und DRESS-Syndrom) verbunden ist. Der Ausschuss stellte ferner fest, dass die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Tetrazepam angesichts der festgestellten Risiken nicht hinreichend robust sind, um seine Anwendung in den zugelassenen Anwendungsgebieten zu unterstützen.

Die CMDh stimmte der Schlussfolgerung des PRAC zu, dass der Nutzen dieser Arzneimittel gegenüber ihren Risiken nicht überwiegt, und nahm die endgültige Position an, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der gesamten EU ausgesetzt werden sollten. Da die CMDh diese Position mehrheitlich annahm, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, welche sie befürwortete und am 29. Mai 2013 einen rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

Die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen kann aufgehoben werden, wenn die Unternehmen, die diese Arzneimittel vertreiben, Daten liefern, die eine spezielle Patientengruppe



bestimmen lassen, bei welcher der Nutzen Tetrazepam-haltiger Arzneimittel gegenüber den Risiken überwiegt.

### **Informationen für Patienten**

- Tetrazepam ist ein Muskelrelaxans, das bei Schmerzzuständen, wie etwa Schmerzen im unteren Rücken und Nackenschmerzen, sowie bei Spastiken (übermäßige Muskelsteifheit) angewendet wird.
- Infolge des festgestellten Risikos unvorhersehbarer, schwerwiegender Hautreaktionen sind Tetrazepam-haltige Arzneimittel in der EU nicht mehr erhältlich.
- Wenn Sie derzeit Tetrazepam-haltige Arzneimittel einnehmen, sollten Sie die Einnahme von Tetrazepam nicht kurzerhand ohne Absprache mit Ihrem Arzt unterbrechen. Sie sollten einen Termin mit Ihrem behandelnden Arzt vereinbaren, um mit ihm über Ihre Behandlung zu sprechen. Ihr Arzt kann gegebenenfalls auch eine geeignete alternative Behandlung für Sie in Erwägung ziehen.

### **Informationen für medizinisches Fachpersonal**

- Angesichts des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollten Ärzte die Behandlung ihrer Patienten beim nächsten Termin überprüfen und gegebenenfalls eine geeignete alternative Behandlung in Erwägung ziehen.
- Apotheker sollten Patienten mit einem neuen oder Dauerrezept für Tetrazepam an ihre behandelnden Ärzte verweisen.

Die Position der CMDh beruht auf der Überprüfung des PRAC aller verfügbaren Daten zum Risiko von Hautreaktionen im Zusammenhang mit Tetrazepam, einschließlich Daten, die nach der Markteinführung in der EU erfasst wurden, und der veröffentlichten Literatur, sowie aller verfügbaren Informationen zur Wirksamkeit in den zugelassenen Anwendungsgebieten:

- Die Überprüfung zeigte, dass es sich bei der Hälfte der berichteten Reaktionen im Zusammenhang mit Tetrazepam um Hauterkrankungen, die manchmal schwer oder lebensbedrohlich waren oder tödlich verliefen, handelt. Zu den schwerwiegenden Hautreaktionen zählen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Epidermolysis acuta toxica (TEN), Erythema multiforme, Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom). Sie sind nicht vorhersehbar und können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten, einschließlich nach kurzzeitiger Behandlung, und bei den empfohlenen Dosen.
- In der Pharmakovigilanz-Datenbank des Originalpräparats, Myolastan, wurden insgesamt 513 kutane (oder allergische) Reaktionen erfasst. Es wurden 65 Fälle von SJS und TEN berichtet. Obwohl die meisten Fälle bei Patienten auftraten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnahmen, war der Kausalzusammenhang mit Tetrazepam bei einer hohen Zahl von Fällen überzeugend.
- Das Risiko einer Hautreaktion ist bei Tetrazepam höher als bei anderen Benzodiazepinen. Dies ist möglicherweise mit einem strukturellen Unterschied zwischen Tetrazepam und anderen Benzodiazepinen (d. h. dem substituierte Cyclohexenyling von Tetrazepam) zu erklären.
- In Bezug auf die Wirksamkeit zeigten vier Studien, dass bei Anwendung zur Behandlung von Spastiken kein Unterschied zwischen Tetrazepam und anderen Wirkstoffen besteht. Die Wirksamkeit von Tetrazepam bei schmerzhaften Kontrakturen wird hauptsächlich von zwei kleinen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfungen unterstützt, die eine begrenzte Wirksamkeit zeigen.

Angesichts der schweren, potenziell tödlichen Hautreaktionen und der begrenzten Wirksamkeit von Tetrazepam wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis Tetrazepam-haltiger Arzneimittel nicht länger als positiv erachtet.

---

#### **Weitere Informationen zu dem Arzneimittel**

Tetrazepam gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Benzodiazepine bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung schmerzhafter Kontrakturen (dauerhafte Verkürzung von Muskelgewebe) und Spastiken (übermäßige Muskelsteifheit) oral angewendet.

Tetrazepam-haltige Arzneimittel sind seit den 1960er Jahren durch nationale Verfahren in mehreren EU-Mitgliedstaaten (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Lettland, Litauen, Luxemburg, Österreich, Polen, Rumänien, Slowakei, Spanien und Tschechische Republik) zugelassen und auf Rezept unter verschiedenen Handelsnamen, u. a. Epsipam, Miozepam, Musapam, Musaril, Myolastan, Myopam, Panos, Relaxam, Spasmorelax, Tetra-saar, Tetramdura und Tetraratio, erhältlich. Die vollständige Liste ist in Anhang I auf der Website der EMA unter „All documents“ abrufbar.

Benzodiazepine wirken, indem sie an bestimmte Rezeptoren im Gehirn binden und dadurch die Aktivität eines Stoffes, der als Gamma-Aminobuttersäure (GABA) bezeichnet wird, erhöhen. GABA reduziert die Erregbarkeit vieler Gehirnzellen. Durch die Erhöhung der Aktivität von GABA haben Benzodiazepine eine beruhigende Wirkung auf verschiedene Funktionen des Gehirns. Tetrazepam wird insbesondere aufgrund seiner muskelentspannenden Wirkung angewendet.

#### **Weitere Informationen zu dem Verfahren**

Die Überprüfung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel wurde im Januar 2013 nach Aufforderung durch Frankreich gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG, auch als Dringlichkeitsverfahren der Union bezeichnet, eingeleitet.

Die Überprüfung wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem zuständigen Ausschuss für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln, durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen gab. Da alle Tetrazepam-haltigen Arzneimittel national zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, welche eine endgültige Position annahm. Die CMDh ist als Einrichtung, die die EU-Mitgliedstaaten vertritt, dafür zuständig, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die im Zuge nationaler Zulassungsverfahren innerhalb der EU zugelassen wurden, sicherzustellen.

Da die CMDh diese Position mehrheitlich annahm, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, welche sie befürwortete und einen EU-weiten, rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

---

#### **Kontaktdaten unserer Pressesprecher**

Monika Benstetter oder Martin Harvey Allchurch

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)