

EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	30-05-2013	Ref. SEB
Číslo:	3852	Přílohy:

V Bruselu dne 29.5.2013
C(2013) 3344 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 29.5.2013

týkající se registrace humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „tetrazepam“, v rámci článku 107i směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 29.5.2013

týkající se registrace humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „tetrazepam“, v rámci článku 107i směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 a článek 107i uvedené směrnice,

s ohledem na postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině přijatý dne 24. dubna 2013,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Na základě vyhodnocení farmakovigilančních údajů týkajících se humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „tetrazepam“, byl zahájen postup podle článků 107i až 107k směrnice 2001/83/ES.
- (3) Jelikož postup vychází z vyhodnocení farmakovigilančních údajů, Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské agentury pro léčivé přípravky vydal doporučení dne 11. dubna 2013.
- (4) Vzhledem k tomu, že se působnost postupu nevztahuje na žádné registrace, o nichž bylo rozhodnuto centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004², bylo doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv postoupeno koordinační skupině v souladu s čl. 107k odst. 1 směrnice 2001/83/ES.
- (5) V souladu s čl. 107k odst. 2 směrnice 2001/83/ES byl postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině předán Komisi. Závěrem tohoto postoje, který je uveden v příloze II tohoto rozhodnutí, je, že by mělo být přijato rozhodnutí, kterým bude pozastavena registrace dotčených léčivých přípravků.
- (6) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

² Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy pozastaví na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

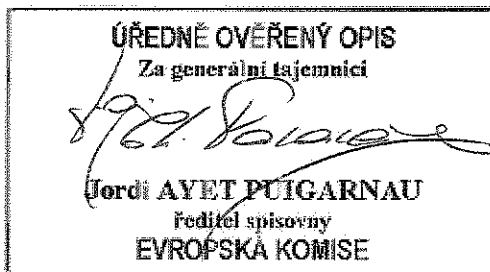
Podmínky pro zrušení pozastavení registrace jsou uvedeny v příloze III.

Článek 2

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 29.5.2013.

Za Komisi
Paola TESTORI COGGI
generální ředitelka



PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL PŘÍPRAVKŮ, CEST PODÁNÍ
A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI VE ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Sanofi-Aventis GmbH Leonard-Bernstein-Str. 10 Vienna DC A-1220 Vienna Austria	Myolastan 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	MIP Pharma GmbH Kirkeler Straße 41 D-66440 Blieskastel- Niederwürzbach Germany	Tetrazepam-MIP 50 mg Tabletten	50 mg	Tableta	Perorální podání
Belgie	Willi Pharma S.A. Monplaisirlaan 33 B-1030 Brussel Belgium	Epsipam	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Sanofi Aventis Belgium N.V Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgium	Myolastan	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel Belgium	Tetrazepam EG	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP	50 mg	Tableta	Perorální podání
Česká republika	Sanofi-Aventis, s.r.o. Evropská 846/176a Praha 6 - Vokovice, 160 00 Czech Republic	MYOLASTAN	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

France	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	MYOLASTAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
France	Dalichi Sankyo France SAS Immeuble le Corosa 1, rue Eugene et Armand Peugeot 92508 Rueil Malmaison France	PANOS 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
France	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	TETRAZEPAM SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
France	Zydus France 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures - Parc d'Activités des Peupliers 923752 Nanterre France	TETRAZEPAM ZYDUS 50 mg, comprimé enrobé sécable	50 mg	Obalená tableta	Perorální podání
France	Teva Sante 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	TETRAZEPAM TEVA 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
France	Cristers 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France	TETRAZEPAM CRISTERS 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Francie	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai Dion Bouton 92816 Puteaux France	TETRAZEPAM RPG 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	TETRAZEPAM ZENTIVA 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Mylan SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TETRAZEPAM MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	EG Labo - Laboratoires Eurogenerics "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	TETRAZEPAM EG 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	TETRAZEPAM RATIOPHARM 50 mg, comprimé enrobé sécable	50 mg	Obalená tableta	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	TETRAZEPAM ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	TETRAZEPAM ARROW 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Francie	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	TETRAZEPAM BIOGARAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	1 A Pharma GmbH Kelterring 1 + 3 82041 Oberhaching Germany	Tetrazepam - 1 A Pharma	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetrazepam AbZ 50 mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Alliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Tetrazepam AL 50	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Spasmorelax 50 mg Tabletten	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Tetrazepam-Aristo 50 mg Tabletten	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetra-saar 50mg	50 mg	Tableta	Perorální podání

Německo	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP 100 mg Tabletten	100 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP 25 mg Tabletten	25 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP 50 mg Tabletten	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	CT Arzneimittel GmbH - Geschäftsanschrift - Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetrazep-CT 50mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Tetrazepam HEXAL	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Krewel Meuselbach GmbH Krewelstr. 2 53783 Eitorf Germany	Musapam	50 mg	Tableta	Perorální podání

Německo	KSK-Pharma Vertriebs AG Finkenstr. 1 76327 Pfinztal-Berghausen Germany	Tetrazepam KSK	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Tetramdura 50mg	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 40764 Langenfeld Germany	Tetrazepam-neuraxpharm 100 mg	100 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 40764 Langenfeld Germany	Tetrazepam-neuraxpharm 50 mg	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetrazepam-ratiopharm 50 mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 83607 Holzkirchen Germany	Tetrazepam Sandoz 50mg Tabletten	50 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 83607 Holzkirchen Germany	Tetrazepam Sandoz 50mg Tabletten	50 mg	Tableta	Perorální podání

Německo	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main Germany	Musaril, 50mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Stadapharm GmbH Stadastr. 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	Tetrazepam STADA 50 mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyško	Sanofi - Aventis Latvia SIA Kr. Valdemara str. 33-8 Rīga LV 1010 Latvia	Myolastan 50 mg film- coated tablets	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	UAB "Sanofi-Aventis Lietuva" A. Juozapavičiaus g. 6/2 LT-09310 Vilnius Lithuania	Myolastan	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Will Pharma S.A. Monplaisirlaan 33 B-1030 Brussel Belgium	Epsipam	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Sanofi Aventis Belgium N.V Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgium	Myolastan	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel Belgium	Tetrazepam EG	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polisko	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A. Wincentego st. Pola 21 58-500, Jelenia Góra, Poland	Miozepam	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Polsko	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Myolastan	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MIP Pharma Polska Sp. z. o.o. ul Orzechowa 5 80-175 Gdansk Poland	Myopam 25	25 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko	MIP Pharma Polska Sp. z. o.o. ul Orzechowa 5 80-175 Gdansk Poland	Myopam 50	50 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko	MIP Pharma Polska Sp. z. o.o. ul Orzechowa 5 80-175 Gdansk Poland	Myopam 100	100 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetraratio	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rumunsko	S.C. A.C. Helcor Pharma S.R.L. Str. Victor Babeş nr. 50, Baia Mare Jud. Maramureş România	RELAXAM 50 mg, comprimete filmate	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovenská republika	Sanofi-Aventis Slovakia s.r.o. Einsteinova 24 85101 Bratislava Slovak Republic	MYOLASTAN	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Španělsko	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	MYOLASTAN 50 mg comprimidos recubiertos	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
-----------	--	--	-------	--------------------	------------------

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci (viz příloha I)

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 11. dubna 2013 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících tetrazepam souhlasí skupina CMD(h) s příslušným doporučením uvedeným dále:

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících tetrazepam výborem PRAC

Tetrazepam je benzodiazepin indikovaný u bolestivých kontraktur v revmatologii nebo u spasticity. Benzodiazepiny (BZP) usnadňují inhibiční působení kyseliny gama-aminomáselné (GABA), což způsobuje jejich sedativní, hypnotické a antikonvulzivní vlastnosti a schopnost uvolňovat svaly.

Léčivé přípravky obsahující tetrazepam jsou registrovány v Belgii, Bulharsku, České republice, Francii, Litvě, Lotyšsku, Lucembursku, Německu, Polsku, Rakousku, Rumunsku, Slovensku a Španělsku (seznam léčivých přípravků obsahujících tetrazepam registrovaných v EU viz příloha I).

Dne 20. prosince 2012 informovala Francie Evropskou agenturu pro léčivé přípravky dle článku 107i směrnice 2001/83/ES o svých úvahách o zrušení registrace léčivých přípravků obsahujících tetrazepam na základě vyhodnocení údajů, které vznikly v rámci činností v oblasti farmakovigilance.

Poté, co byly hlášeny nové závažné kožní reakce při použití tetrazepamu, francouzský příslušný vnitrostátní orgán přezkoumal v listopadu 2012 na základě vnitrostátního farmakovigilančního průzkumu kožní rizika spojená s použitím tetrazepamu. Tento farmakovigilanční průzkum se týkal kožních nežádoucích účinků léčivého přípravku zaznamenaných ve francouzské vnitrostátní databázi farmakovigilance od udělení prvních rozhodnutí o registraci pro tetrazepam v roce 1967 v tomto členském státě. Toto hodnocení ukazuje vedle očekávaných nežádoucích účinků benzodiazepinů zvýšené riziko tetrazepamu pro kůži: polovinu nežádoucích účinků tetrazepamu představovaly kožní reakce a z 648 hlášených závažných případů bylo 305 případů hlášeno v třídě orgánového systému „Poruchy kůže a podkožní tkáň“. Bylo zjištěno 33 případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), 33 případů toxické epidermální nekrolýzy (TEN), 59 případů *erythema multiforme* (EM) a 15 případů nežádoucího účinku léčivého přípravku (nebo vyrážky) spojeného s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS) se smrtelnými následky u 11 případů.

Výbor PRAC zvážil dostupné údaje, včetně údajů z francouzského farmakovigilančního průzkumu, údajů poskytnutých jinými členskými státy, údajů předložených zainteresovanými stranami a údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci, i publikované údaje.

Bezpečnost

V rámci francouzského vnitrostátního farmakovigilančního průzkumu byla provedena analýza kožních případů hlášených ve vnitrostátní databázi farmakovigilance od původního udělení rozhodnutí o registraci do 30. června 2012.

Ke dni 30. června 2012 bylo ve francouzské vnitrostátní databázi registrováno 2 382 případů týkajících se tetrazepamu. Z těchto případů mělo 1 617 případů kód Světové zdravotnické organizace „podezřelý“ nebo „interakce“. Poté, co byl vyloučen jeden případ, který byl zadán dvakrát, bylo do analýzy zařazeno 1 616 případů. Z těchto 1 616 případů se 805 (49,8 %) případů týkalo třídy orgánového systému „Poruchy kůže a podkožní tkáň“, z čehož bylo 305 (37,9 %) případů závažných, včetně život ohrožujících a smrtelných případů. Jednalo se o 33 případů SJS (včetně 1 smrtelného případu), 33 případů Lyellova syndromu (TEN) (včetně 9 smrtelných případů), 59 případů EM (včetně 1 smrtelného případu), 15 případů syndromu DRESS, 3 možné případy syndromu DRESS a 5 případů akutní generalizované exantematické pustulózy. Tetrazepam byl jediným podezřelým lékem nebo měl vyšší skóre kauzality než souběžná léčba u 18 z 81 případů SJS, TEN nebo DRESS.

Byly hlášeny také případy anafylaxe. Kromě předchozích případů bylo navíc popsáno 10 případů angioedému, což naznačuje mechanismus okamžité přecitlivělosti, a 67 případů lékové vyrážky s postižením minimálně jednoho orgánu či bez tohoto postižení.

Mnoho kožních nežádoucích účinků mělo makulopapulózní charakter, ale vyskytovaly se i reakce vezikulárního, pustulózního, purpurického či bulózního charakteru. To naznačuje, že závažné kožní reakce u tetrazepamů pravděpodobně souvisejí s mechanismem oddálené přecitlivělosti typu IV, což podporují i pozitivní náplastové testy u 79 ze 115 případů, u kterých byl proveden test na alergii.

Jak uvádí držitel rozhodnutí o registraci pro původní léčivý přípravek ve své písemné odpovědi na seznam otázek výboru PRAC, bylo podle farmakovigilanční databáze držitele rozhodnutí o registraci od uvedení přípravku na trh v roce 1969 k datu 31. května 2012 (den ukončení sběru údajů) v souvislosti s tetrazepamem hlášeno 513 jednoznačných kožních nebo alergických případů, což představuje 748 reakcí. Třicet osm (38) případů nebylo lékařsky potvrzeno a 475 případů bylo lékařsky potvrzeno, z těchto případů bylo 180 případů přímo hlášeno společnosti, 245 případů bylo hlášeno zdravotnickými orgány a 50 případů bylo zjištěno v celosvětové vědecké literatuře. Celkově byly nejčastěji hlášenými kožními reakcemi v klesajícím pořadí různé typy vyrážek bez další specifikace (162 případů), pruritus (94 případů), *erythema multiforme* (48 případů), kopřivka (47 případů), toxická epidermální nekrolýza (35 případů), angioedém (34 případů), Stevens-Johnsonův syndrom (31 případů), erytém (28 případů), toxická kožní erupce (19 případů), exfoliace kůže (16 případů), bulózní dermatitida, jinak nespecifikované kožní projevy (16 případů) a DRESS syndrom (7 případů).

V rámci odpovědi držitele rozhodnutí o registraci na seznam otázek výboru PRAC byla provedena specifická analýza nejvýznamnějších závažných kožních nežádoucích účinků hlášených držitelem o registraci podle jejich povahy a závažnosti. Celkově se více než 40 % hlášených případů vztahovalo k třídě orgánového systému „poruchy kůže“ – při léčbě tetrazepamem byly diagnostikovány závažné kožní nežádoucí účinky na léčivý přípravek (SCAR), např. SJS, TEN, syndrom DRESS a EM, a bylo hlášeno 11 smrtelných případů; 8 případů bylo hlášeno jako následek kožní reakce a ve 3 případech byly kožní projevy spojeny s jinou reakcí. V několika případech byly provedeny testy na alergii. Celkově bylo odhadem 70–80 % provedených testů na alergii pozitivních. U většiny případů byl kauzální vztah k tetrazepamem udáván jako možný (86 % případů) a v některých případech jako pravděpodobný (11 % případů).

Výbor PRAC vzal v úvahu, že většina hlášených případů zahrnovala použití více léčivých přípravků. U velkého počtu případů je ovšem pravděpodobně možné reakci přičíst tetrazepamem. To potvrzují výsledky testů na alergii, u kterých byl v řadě případů pozitivní pouze test na tetrazepam. Dále byly hlášeny případy opakovaného výskytu epizod nových kožních poruch při opakované léčbě tetrazepamem.

Co se týče případů SJS/TEN popsáných držitelem rozhodnutí o registraci, bylo hlášeno 65 lékařsky potvrzených závažných případů SJS/TEN. Tyto případy se týkaly 31 případů SJS a 35 případů TEN, včetně jednoho případu s oběma reakcemi. V 10 případech byla diagnóza potvrzena kožní biopsí. Čas do nástupu projevů se pohyboval u 14 pacientů mezi 1 až 3 týdny, zatímco 9 případů udávalo kratší dobu do nástupu projevů (< 7 dní) včetně 6 případů s velmi krátkou dobou do nástupu projevů mezi 1 a 3 dny. Téměř u všech případů, u kterých byly informace o délce léčby tetrazepamem, trvala pozorovaná léčba po dobu až jednoho měsíce, u 9 případů bylo trvání léčby velmi krátké (méně než 4 dny).

Závažné kožní nežádoucí účinky související s tetrazepamem byly popsány také v publikované literatuře^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11}. Kožní nežádoucí příhody byly předloženy také v rámci odpovědi od jiných držitelů rozhodnutí o registraci a v údajích předložených zainteresovanými stranami.

¹ Sanchez I. a kol. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57.

² Camarasa JG a kol. Tetrazepam allergy detected by patch test *Contact Dermatitis* 1990;22:246.

³ Quinones D a kol. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998;39(2):84.

⁴ Bachmeyer C. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8.

⁵ Cabreizo Ballesteros a kol. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6.

⁶ Delesalle F. a kol. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480.

⁷ Del Pozo MD a kol. Tetrazepam Allergy. *Allergy* 1999;54(11):1226-27.

⁸ Sanchez-Morillas L a kol. Systemic dermatitis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406.

⁹ Blanco R. a kol. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1145-6.

¹⁰ Lagnoui R a kol. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam. *Therapie* 2001;56(2):187-96.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil svůj názor na možné mechanismy kožních reakcí indukovaných tetrazepamem: strukturální rozdíl mezi tetrazepamem a dalšími benzodiazepiny (tj. substituovaný cyklohexenylový kruh tetrazepamu) může souviset s různými kožními reakcemi z přecitlivělosti, které byly u tetrazepamu pozorovány. Potenciál pro vznik nukleofilního útoku navržený v literatuře (Barbaud a kol., 2009) je konzistentní s mechanismem navrženým pomocí analýzy *in silico* a může vysvětlovat udávanou absenci zkřížené senzitivity mezi tetrazepamem a dalšími benzodiazepiny u pacientů s kožními reakcemi z přecitlivělosti. Afinita tetrazepamu ke kůži by mohla vysvětlovat lokalizaci reakcí z přecitlivělosti.

Výbor PRAC posoudil opatření k minimalizaci rizik, včetně snížení délky léčby na 6 dní a omezení indikace, jejichž cílem je snížení rizika závažných kožních reakcí. Během diskuzí byla zvažena také další opatření k minimalizaci rizik, např. další úprava informací o přípravku (kontraindikace, upozornění), komunikační materiály (informační karta pro pacienty, přímé komunikační dopisy pro zdravotnické pracovníky) a zmenšení velikosti balení.

Vzhledem k indikacím tetrazepamu zpochybnil výbor PRAC účinnost snížení trvání léčby vzhledem k potenciálu opakovaného použití. Výbor PRAC vzal navíc v úvahu, že klinické údaje podporující přínos 6denního trvání léčby nebyly dostatečně podrobné.

Vzhledem k nepředvídatelnému charakteru tohoto typu nežádoucích reakcí by nebylo omezení indikace účinným opatřením k minimalizaci rizik.

Prodiskutována byla i možnost použití informační karty pro pacienty, ale tato možnost není považována při prevenci těchto typů SCAR za účinnou.

Poté, co výbor PRAC zhodnotil celková navrhovaná opatření k minimalizaci rizik, dospěl k závěru, že vzhledem k riziku a nepředvídatelnosti závažných kožních nežádoucích reakcí souvisejících s tetrazepamem nejsou navrhovaná opatření dostatečná pro snížení rizika na klinicky přijatelnou úroveň.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že tetrazepam, ve srovnání s léky z téže farmakologické třídy, je spojen se zvýšeným rizikem závažných kožních nežádoucích reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, *erythema multiforme* a syndromu DRESS, které mohou být život ohrožující a smrtelné.

Účinnost

Tetrazepam je benzodiazepin indikovaný u bolestivých kontraktur v revmatologii nebo u spasticity. V některých členských státech platí obě indikace.

Od udělení registrace tetrazepamu byly publikovány výsledky klinických studií s použitím tetrazepamu u obou indikací. Celková účinnost tetrazepamu u indikace bolestivé kontraktury je podporována zejména dvěma malými, dvojitě zaslepenými klinickými studiiemi kontrolovanými placebem (*Arbus 1987* a *Salzmann 1993*) zahrnujícími celkem 70 pacientů (50 pacientů zařazených do studie *Arbus 1987* a 20 pacientů zařazených do studie *Salzmann 1993*). V těchto studiích byla prokázána pouze omezená účinnost.

Výbor PRAC také konstatoval, že současné pokyny neuvádějí použití tetrazepamu v indikaci spasticita.

Účinnost tetrazepamu byla srovnávána také s dalšími účinnými léky v kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích: tyto studie nevykazovaly statisticky významný rozdíl mezi skupinami u obou indikací.

Výbor PRAC byl toho názoru, že dostupné údaje týkající se účinnosti, včetně údajů, které byly k dispozici až po udělení původní registrace, prokázaly jen velmi omezenou klinickou účinnost tetrazepamu ve schválených indikacích.

Celkový závěr

Na základě výše zmíněných skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že tetrazepam je spojen s obavami v oblasti bezpečnosti vzhledem k závažným, potenciálně smrtelným kožním reakcím a že vykazuje omezenou klinickou účinnost.

¹¹ Thomas E a kol. Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122.

Výbor PRAC měl za to, že opatření k minimalizaci rizik projednávána během hodnocení, včetně snížení délky léčby a omezení indikace, nejsou ke snížení rizika dostatečná.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tetrazepam není příznivý.

Odůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES v případě léčivých přípravků obsahujících tetrazepam,
- výbor PRAC vzal v úvahu veškeré dostupné údaje týkající se přípravků obsahujících tetrazepam vzhledem k riziku nežádoucích kožních reakcí. To zahrnovalo údaje z členských států a publikované literatury, které byly k dispozici až po udělení původní registrace, i odpovědi držitele rozhodnutí o registraci a údaje předložené zainteresovanými stranami,
- výbor PRAC konstatoval, že v souvislosti s tetrazepamem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce, včetně smrtelných případů,
- poté, co výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje týkající se tetrazepamu ve srovnání s léky téže farmakologické třídy, dospěl k závěru, že tetrazepam je spojen se zvýšeným rizikem závažných kožních nežádoucích reakcí, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, *erythema multiforme* a účinků léčivého přípravku se systémovými příznaky eozinofilie (DRESS), které mohou být život ohrožující či smrtelné,
- výbor PRAC byl toho názoru, že dostupné údaje týkající se účinnosti, včetně údajů, které byly k dispozici až po udělení původní registrace, prokázaly jen velmi omezenou klinickou účinnost tetrazepamu ve schválených indikacích,
- výbor PRAC měl za to, že opatření k minimalizaci rizik projednávána během hodnocení, včetně snížení délky léčby a omezení indikace, nejsou ke snížení rizika závažných kožních reakcí dostatečná,

vzhledem k obavám v oblasti bezpečnosti, které se týkají závažných, potenciálně smrtelných kožních reakcí a omezené účinnosti tetrazepamu, dospěl výbor PRAC k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tetrazepam již není považován za příznivý.

Výbor PRAC proto podle ustanovení dle článku 107i směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.

Stanovisko skupiny CMD(h)

Poté, co zvážila doporučení výboru PRAC ze dne 11. dubna 2013 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES a ústní vysvětlení, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci dne 22. dubna 2013, souhlasila skupina CMD(h) s pozastavením rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících tetrazepam.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

S ohledem na zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci příslušné vnitrostátní orgány členských států ověří, že držitelé rozhodnutí o registraci splnili tyto podmínky:

držitelé rozhodnutí o registraci by měli na základě vědecky relevantních podpůrných údajů identifikovat populaci pacientů, ve které je poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tetrazepam příznivý.

