ANEXO I

LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Sanofi-Aventis GmbH Leonard-Bernstein-Str. 10 Vienna DC A-1220 Vienna Austria	Myolastan 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	MIP Pharma GmbH Kirkeler Straße 41 D-66440 Blieskastel-Niederwürzbach Germany	Tetrazepam-MIP 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Will Pharma S.A. Monplaisirlaan 33 B-1030 Brussel Belgium	Epsipam	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Sanofi Aventis Belgium N.V Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgium	Myolastan	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel Belgium	Tetrazepam EG	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP	50 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Sanofi-Aventis, s.r.o. Evropská 846/176a Praha 6 - Vokovice, 160 00 Czech Republic	MYOLASTAN	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	MYOLASTAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Daiichi Sankyo France SAS Immeuble le Corosa 1, rue Eugene et Armand Peugeot 92508 Rueil Malmaison France	PANOS 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	TETRAZEPAM SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	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	Comprimido revestido	Via oral
França	Teva Sante 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	TETRAZEPAM TEVA 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Cristers 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France	TETRAZEPAM CRISTERS 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai Dion Bouton 92816 Puteaux France	TETRAZEPAM RPG 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	TETRAZEPAM ZENTIVA 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Mylan SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TETRAZEPAM MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	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	Comprimido revestido por película	Via oral
França	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	TETRAZEPAM RATIOPHARM 50 mg, comprimé enrobé sécable	50 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	TETRAZEPAM ALMUS 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	TETRAZEPAM ARROW 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	TETRAZEPAM BIOGARAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Germany	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Germany	Tetrazepam - 1 A Pharma	50 mg	Comprimido	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetrazepam AbZ 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Tetrazepam AL 50	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Spasmorelax 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Tetrazepam-Aristo 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetra-saar 50mg	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP 100 mg Tabletten	100 mg	Comprimido	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstrasse 50 D-66386 Sankt Ingbert Germany	Tetrazepam-MIP 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	CT Arzneimttel GmbH - Geschäftsanschrift - Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetrazep-CT 50mg Filmtabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Tetrazepam HEXAL	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Krewel Meuselbach GmbH Krewelstr. 2 53783 Eitorf Germany	Musapam	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	KSK-Pharma Vertriebs AG Finkenstr. 1 76327 Pfinztal-Berghausen Germany	Tetrazepam KSK	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Tetramdura 50mg	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 40764 Langenfeld Germany	Tetrazepam-neuraxpharm 100 mg	100 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 40764 Langenfeld Germany	Tetrazepam-neuraxpharm 50 mg	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetrazepam-ratiopharm 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 83607 Holzkirchen Germany	Tetrazepam Sandoz 50mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 83607 Holzkirchen Germany	Tetrazepam Sandoz 50mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main Germany	Musaril, 50mg Filmtabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Stadapharm GmbH Stadastr. 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	Tetrazepam STADA 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Sanofi – Aventis Latvia SIA Kr. Valdemara str. 33-8 Riga LV 1010 Latvia	Myolastan 50 mg film-coated tablets	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	UAB "Sanofi-Aventis Lietuva" A. Juozapavičiaus g. 6/2 LT-09310 Vilnius Lithuania	Myolastan	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Will Pharma S.A. Monplaisirlaan 33 B-1030 Brussel Belgium	Epsipam	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Sanofi Aventis Belgium N.V Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgium	Myolastan	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel Belgium	Tetrazepam EG	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A. Wincentego st. Pola 21 58-500, Jelenia Góra, Poland	Miozepam	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Myolastan	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	MIP Pharma Polska Sp. z. o.o. ul Orzechowa 5 80-175 Gdansk Poland	Myopam 25	25 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	MIP Pharma Polska Sp. z. o.o. ul Orzechowa 5 80-175 Gdansk Poland	Myopam 50	50 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	MIP Pharma Polska Sp. z. o.o. ul Orzechowa 5 80-175 Gdansk Poland	Myopam 100	100 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Tetraratio	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	S.C. A.C. Helcor Pharma S.R.L. Str. Victor Babeş nr. 50, Baia Mare Jud. Maramureş România	RELAXAM 50 mg, comprimate filmate	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Sanofi-Aventis Slovakia s.r.o. Einsteinova 24 85101 Bratislava Slovak Republic	MYOLASTAN	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	MYOLASTAN 50 mg comprimidos recubiertos	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado (ver Anexo I)

O Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), depois de considerar a recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) de 11 de abril de 2013 relativa aos medicamentos contendo tetrazepam, concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

Resumo da avaliação científica efetuada pelo PRAC relativa aos medicamentos contendo tetrazepam

O tetrazepam é uma benzodiazepina indicada no tratamento de contraturas dolorosas em reumatologia ou de espasticidade. As benzodiazepinas (BZP) facilitam a atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA), pelo que apresentam propriedades sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular.

Os medicamentos contendo tetrazepam estão autorizados na Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Eslováquia, Espanha, França, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Polónia, República Checa e Roménia (consultar o Anexo I para obter a lista dos medicamentos contendo tetrazepam autorizados na UE).

Em 20 de dezembro de 2012, nos termos do artigo 107.º-i da Diretiva 2001/83/CE, a França informou a Agência Europeia de Medicamentos que se encontrava a ponderar a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo tetrazepam, após a avaliação dos dados que resultaram das atividades de farmacovigilância.

Na sequência de notificações de novas reações cutâneas graves com o tetrazepam, a Autoridade Nacional Competente francesa reviu, em novembro de 2012, o risco cutâneo associado ao tetrazepam, com base nos resultados de um inquérito nacional de farmacovigilância. Essa revisão da farmacovigilância abrangeu as reações adversas medicamentosas (RAM) cutâneas registadas na base de dados nacional de farmacovigilância francesa desde a concessão das primeiras Autorizações de Introdução no Mercado relativas ao tetrazepam, em 1967, nesse Estado-Membro. A avaliação revelou um risco cutâneo aumentado com o tetrazepam, além das RAM farmacológicas esperadas com as benzodiazepinas: metade das RAM notificadas com o tetrazepam eram do foro cutâneo e, entre os 648 casos graves notificados, 305 foram comunicados no âmbito da Classe de sistemas de órgãos (CSO) «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos»: foram detetados 33 casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 33 de necrólise epidérmica tóxica (NET), 59 casos de eritema multiforme (EM) e 15 casos de reação medicamentosa (ou erupção cutânea) com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), incluindo 11 casos fatais.

O PRAC teve em conta os dados disponíveis, incluindo dados do inquérito de farmacovigilância francês, dados fornecidos por outros Estados-Membros, informações fornecidas pelas partes interessadas e dados apresentados pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, bem como os dados publicados.

Segurança

Durante o inquérito nacional de farmacovigilância francês, foi realizada uma análise dos casos cutâneos notificados na base de dados de farmacovigilância nacional, desde a Autorização de Introdução no Mercado inicial até 30 de junho de 2012.

À data de 30 de junho de 2012, 2382 casos relativos ao tetrazepam tinham sido registados na base de dados nacional francesa. Destes, 1617 apresentavam o código da OMS «suspeito» ou «interação». Após a exclusão de um registo que estava em duplicado, foram considerados para análise 1616 casos. Entre estes 1616 casos, 805 (49,80 %) RAM correspondiam à CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», 305 (37,9 %) dos quais eram casos graves, incluindo casos fatais e potencialmente fatais. Esses 305 casos graves incluíram 33 casos de SSJ (incluindo 1 caso fatal), 33 casos de síndrome de Lyell (NET) (incluindo 9 casos fatais), 59 casos de EM (incluindo 1 caso fatal), 15 casos de síndrome de DRESS, 3 casos possíveis de síndrome de DRESS e 5 casos de pustulose exantematosa generalizada aguda. O tetrazepam foi o único fármaco suspeito ou que apresentou uma pontuação de causalidade superior à dos tratamentos concomitantes, em 18 de um total de 81 casos de SSJ, NET ou DRESS.

Foram igualmente notificados casos de anafilaxia. Além disso, foram referidos 10 casos de angioedema que sugeria um mecanismo de hipersensibilidade imediata e 67 casos de dermatite medicamentosa, além dos casos anteriores, com ou sem o envolvimento de pelo menos um órgão.

Muitos dos acontecimentos adversos cutâneos foram de natureza maculopapular embora, por vezes, fossem também de natureza vesicular, pustular, purpúrica ou bolhosa. Isto é indicativo de que as reações cutâneas graves com o tetrazepam estão provavelmente relacionadas com um mecanismo de hipersensibilidade tardia de tipo IV, tal como demonstrado por testes epicutâneos positivos em 79 de um total de 115 casos submetidos a um teste de alergia.

Conforme referido pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento originador na sua resposta por escrito à lista de perguntas do PRAC, de acordo com a base de dados de farmacovigilância do titular da AIM, desde o lançamento do medicamento em 1969 até 31 de maio de 2012 (ponto de bloqueio dos dados), foram notificados com o tetrazepam 513 casos cutâneos ou alérgicos diferentes, relativos a 748 reações. Trinta e oito (38) casos não foram clinicamente confirmados e 475 foram clinicamente confirmados; entre eles, 180 casos foram notificados diretamente à empresa, 245 casos foram notificados pelas autoridades de saúde e 50 casos foram identificados na literatura científica a nível mundial. Globalmente, as reações cutâneas notificadas com maior frequência foram, por ordem decrescente, diversos tipos de erupções cutâneas sem qualquer especificidade (162 casos), prurido (94 casos), eritema multiforme (48 casos), urticária (47 casos), necrólise epidérmica tóxica (35 casos), angioedema (34 casos), síndrome de Stevens-Johnson (31 casos), eritema (28 casos), erupção cutânea tóxica (19 casos), esfoliação cutânea (16 casos), dermatite bolhosa, não especificada (NE) (16 casos) e síndrome de DRESS (7 casos).

A resposta do titular da AIM à lista de perguntas do PRAC incluiu uma análise específica das reações cutâneas adversas graves mais relevantes notificadas pelo titular da AIM, relativamente à sua natureza e gravidade. Globalmente, mais de 40 % dos casos notificados estão relacionados com a CSO afeções dos tecidos cutâneos; na sequência do tratamento com o tetrazepam, foram diagnosticadas reações cutâneas adversas graves (RCAG) a medicamentos, como SSJ, NET, síndrome de DRESS e EM, tendo sido notificados 11 casos fatais; em 8 casos, foi notificado como sendo o resultado da reação cutânea e, em 3 casos, estava relacionado com uma reação associada. Em diversos casos, foram realizados testes de alergia. Globalmente, estima-se que o resultado de 70 % a 80 % dos testes de alergia foi positivo. Na maioria dos casos, a relação causal com o tetrazepam foi comunicada como possível (86 % dos casos) e, em alguns casos, como provável (11 % dos casos).

O PRAC reconheceu que a maioria dos casos notificados envolveu o uso de vários medicamentos. Contudo, a imputabilidade do tetrazepam é forte num número elevado de casos. Esse facto é confirmado pelos resultados dos testes de alergia, relativamente aos quais, em diversos casos, apenas o tetrazepam teve resultados positivos. Além disso, foram notificados casos de reexposição que estiveram associados a novos episódios de afeções dos tecidos cutâneos.

Relativamente aos casos de SSJ/NET descritos pelo titular da AIM, foram notificados 65 casos graves de SSJ/NET confirmados clinicamente, que incluíram 31 casos de SSJ e 35 casos de NET, incluindo um caso com ambas as reações. Em 10 casos, o diagnóstico foi confirmado por biopsia cutânea. O tempo até ao início variou de 1 a 3 semanas em 14 doentes, ao passo que foram notificados 9 casos com um período de tempo até ao início mais curto (< 7 dias), incluindo 6 casos com um período de tempo até ao início muito curto, de 1 a 3 dias. Em quase todos os casos relativamente aos quais estavam disponíveis informações sobre a duração do tratamento com o tetrazepam, a duração máxima de tratamento foi um mês; em 9 casos, a duração foi muito curta (menos de 4 dias).

Também são descritas reações cutâneas adversas graves com o tetrazepam na literatura publicada[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11]. Foram também incluídos acontecimentos adversos cutâneos nas

---

[1] Sanchez I *et al*. Síndrome de Stevens-Johnson por tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57

[2] Camarasa JG *et al*. Alergia a tetrazepam detetada por teste epicutâneo. *Contact Dermatitis* 1990;22:246

[3] Quinones D *et al*. Fotodermatite por tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84

[4] Bachmeyter C. Provável síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos relacionados com o tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8

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

[6] Delesalle F et al. Necrólise epidérmica tóxica causada por tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480

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

respostas de outros titulares de AIM, bem como nas informações fornecidas pelas partes interessadas.

O titular da AIM apresentou as suas opiniões sobre o possível mecanismo de reações cutâneas induzidas pelo tetrazepam: uma diferença estrutural entre o tetrazepam e outras benzodiazepinas (ou seja, o anel de ciclohexenil substituído do tetrazepam) poderá estar associada às diversas reações de hipersensibilidade cutânea observadas com o tetrazepam. O potencial para ataque nucleofílico proposto na literatura (por *Barbaud et al, 2009*) é consistente com o mecanismo proposto pela análise *in silico*, e poderá explicar a ausência de reatividade cruzada notificada entre o tetrazepam e outras benzodiazepinas, em doentes com reações de hipersensibilidade cutânea. A afinidade do tetrazepam para a pele poderá explicar a localização da reação de hipersensibilidade.

O PRAC teve em conta medidas de minimização dos riscos, incluindo a redução da duração de tratamento para 6 dias e uma indicação restrita, por forma a mitigar o risco de reações cutâneas adversas graves. No decorrer das discussões, foram igualmente consideradas medidas adicionais de minimização dos riscos, como alterações adicionais à informação do medicamento (contraindicações, advertências), material de comunicação (cartão de alerta do doente, carta dirigida aos profissionais de saúde) e redução do tamanho da embalagem.

Tendo em conta as indicações do tetrazepam, o PRAC questionou a eficácia de uma redução da duração do tratamento, dado o potencial para uso repetido. Além disso, o PRAC considerou que os dados clínicos que fundamentavam o benefício do tratamento com a duração de 6 dias não eram suficientemente robustos.

Considerando a imprevisibilidade deste tipo de reações adversas, uma indicação restrita não seria uma medida eficaz de minimização dos riscos.

Foi também abordada a opção relativa a um cartão de alerta do doente, mas este não foi considerado eficaz na prevenção destes tipos de RCAG.

Depois de avaliar a totalidade das medidas de minimização dos riscos propostas, o PRAC concluiu que, tendo em conta o risco e a imprevisibilidade das reações cutâneas adversas graves com o tetrazepam, as medidas propostas não eram suficientes para reduzir o risco para um nível clinicamente aceitável.

Tendo em consideração os dados acima referidos, o PRAC considerou que o tetrazepam, em comparação com os medicamentos da mesma classe farmacológica, está associado a um risco aumentado de reações cutâneas adversas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e síndrome de DRESS, as quais podem ser fatais ou potencialmente fatais.

Eficácia

O tetrazepam é uma benzodiazepina indicada para contraturas dolorosas em reumatologia e síndromes espásticas nos Estados-Membros. Em alguns Estados-Membros, ambas as indicações estão aprovadas.

Após a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado relativas ao tetrazepam, foram publicados resultados de estudos clínicos em que o tetrazepam foi utilizado para ambas as indicações. Globalmente, a eficácia do tetrazepam na indicação contraturas dolorosas é suportada essencialmente por dois ensaios clínicos de pequenas dimensões, em dupla ocultação e controlados por placebo (*Arbus 1987* e *Salzmann 1993*), que incluíram 70 doentes no total (50 doentes e 20 doentes, respetivamente). Nestes estudos, só foi demonstrada uma eficácia limitada.

O PRAC constatou também que as normas orientadoras atuais não se referem ao uso do tetrazepam na indicação espasticidade.

A eficácia do tetrazepam foi também comparada com outros medicamentos ativos em estudos controlados e em dupla ocultação: esses estudos não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em ambas as indicações.

---

[8] Sanchez-Morillas L *et al*. Dermatite sistémica devida ao tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406

[9] Blanco R *et al*. Hipersensibilidade tardia ao tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1145-6

[10] LagnouiR *et al*. Necrólise epidérmica tóxica fatal associada ao *tetrazepam*. *Therapie* 2001;56(2):187-96

[11] Thomas E *et al*. Pustulose exantematosa generalizada aguda devida ao tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122

O PRAC considerou que os dados de eficácia disponíveis, incluindo dados que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial, apenas demonstravam uma eficácia clínica muito limitada do tetrazepam nas indicações aprovadas.

Conclusão geral

Com base nos dados acima referidos, o PRAC concluiu que o tetrazepam está associado a preocupações de segurança relativas a reações cutâneas graves e potencialmente fatais e apresenta uma eficácia clínica limitada.

O PRAC considerou que as medidas de minimização dos riscos discutidas durante a avaliação, incluindo a redução da duração do tratamento e a indicação restrita, não eram suficientes para reduzir o risco.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tetrazepam não é favorável.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 107.º-i da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo tetrazepam;
- o PRAC avaliou a totalidade dos dados disponíveis relativos aos medicamentos contendo tetrazepam, no que respeita ao risco de reações cutâneas adversas. Tal incluiu dados dos Estados-Membros e dados da literatura publicada que foram disponibilizados após as Autorizações de Introdução no Mercado iniciais, bem como as respostas do titular da AIM e as informações fornecidas pelas partes interessadas;
- o PRAC constatou que foram notificadas reações cutâneas adversas graves com o tetrazepam, incluindo casos fatais;
- depois de rever os dados disponíveis, o PRAC considerou que o tetrazepam, em comparação com os medicamentos da mesma classe farmacológica, está associado a um risco aumentado de reações cutâneas adversas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), as quais podem ser fatais ou potencialmente fatais;
- o PRAC considerou que os dados de eficácia disponíveis, incluindo dados que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial, apenas demonstravam uma eficácia clínica muito limitada do tetrazepam nas indicações aprovadas;
- o PRAC considerou que as medidas de minimização dos riscos discutidas durante a avaliação, incluindo a redução da duração do tratamento e a indicação restrita, não eram suficientes para reduzir o risco de reações cutâneas graves.

Tendo em conta as preocupações de segurança relativas a reações cutâneas graves e potencialmente fatais e a eficácia limitada do tetrazepam, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tetrazepam deixou de ser considerada favorável.

Por conseguinte, de acordo com as disposições do artigo 107.º-i da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado são apresentadas no Anexo III.

Posição do CMDh

O CMDh, tendo em conta a recomendação do PRAC de 11 de abril de 2013 nos termos do n.º 1 e n.º 2 do artigo 107.º-k da Diretiva 2001/83/CE e a explicação oral apresentada por um titular da

Autorização de Introdução no Mercado a 22 de abril de 2013, chegou a uma conclusão quanto à suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo tetrazepam.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado são apresentadas no Anexo III.

Anexo III

Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Para o levantamento da suspensão, as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros deverão verificar se as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das AIM:

os titulares das AIM devem identificar uma população de doentes para a qual a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tetrazepam seja positiva, com base em dados de suporte cientificamente relevantes.