

Приложение II

**Научни заключения и основания за спиране на разрешенията за
употреба**

Научни заключения и основания за спиране на разрешенията за употреба (вж. Приложение I)

След като разглежда препоръките на PRAC от 11 април 2013 г. относно лекарствените продукти, съдържащи тетразепам, CMDh одобрява препоръките, посочени по-долу:

Общо резюме на научната оценка от PRAC за лекарствените продукти, съдържащи тетразепам

Тетразепам представлява бензодиазепин, показан за болезнени спазми при ревматологични състояния и спастичност. Бензодиазепините (BZP) улесняват инхибираща активност на гама-аминомаслената киселина (ГАМК), водеща до седативни, сънотворни, антиконвулсивни и релаксиращи мускула свойства.

Лекарствените продукти, съдържащи тетразепам, са разрешени за употреба в Австрия, Белгия, България, Чешката република, Франция, Германия, Латвия, Литва, Люксембург, Полша, Румъния, Словакия, и Испания (вж. Приложение I за списъка на лекарствените продукти, съдържащи тетразепам, разрешени за употреба в ЕС).

На 20 декември 2012 г. съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО Франция уведомява Европейската агенция по лекарствата относно намерението си да отнеме разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи тетразепам, във връзка с оценка на данните от дейностите за проследяване на лекарствената безопасност.

След съобщения за нови сериозни кожни реакции при употребата на тетразепам, през ноември 2012 г. френският национален компетентен орган преразглежда риска за кожата, свързан с тетразепам, въз основа на резултатите от национално проучване на лекарствената безопасност. Това преразглеждане се отнася до кожни нежелани лекарствени реакции (НЛР), вписани във френската национална база от данни относно лекарствената безопасност от издаването на първите разрешения за употреба на тетразепам през 1967 г. насам в тази държава членка. Оценката отбелязва повишен риск за кожата от тетразепам освен очакваните фармакологични НЛР от бензодиазепините: половината от съобщените НЛР при тетразепам са кожни, а от съобщените 648 сериозни случая 305 спадат към системно-органичния клас (СОК) „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“: 33 случая на синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), 33 на токсична епидермална некролиза (ТЕН), 59 на еритема мултиформе (ЕМ) и 15 на лекарствена реакция (или обрив) с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS) са установени с фатален изход при 11 случая.

PRAC разглежда наличните данни, включително тези от френското проучване на лекарствената безопасност, данните, предоставени от други държави членки, сведенията от заинтересовани страни и данните, подадени от ПРУ, както и публикации.

Безопасност

По време на френското национално проучване относно лекарствената безопасност е извършен анализ на кожните случаи, съобщени в националната база от данни относно лекарствената безопасност от първоначалното разрешаване за употреба до 30 юни 2012 г.

Към 30 юни 2012 г. във френската национална база от данни са регистрирани 2382 случая при тетразепам. От тях 1617 са с код на СЗО „подозирани“ или „взаимодействие“. След изключването на едно двойно въвеждане за анализа са разгледани 1616 случая. От тях 805 (49,80%) НЛР включват СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“, от които 305 (37,9%) са сериозни, включително животозастрашаващи и фатални. Те включват 33 случая на SJS (от тях 1 фатален), 33 на синдром на Лайл (ТЕН) (включително 9 фатални), 59 на ЕМ (включително 1 фатален), 15 на синдром DRESS, 3 възможни случая на синдром DRESS и 5 случая на остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Тетразепам е единственото подозирано лекарство или е с коефициент на причинно-следствена връзка, по-висок от този при едновременно прилаганите лечения, в 18 от 81 случая на SJS, ТЕН или DRESS.

Има съобщени и случаи на анафилаксия. Освен това са описани 10 случая на ангиоедем, задействащ механизъм на непосредствена свръхчувствителност, и 67 на лекарствен изрив със или без засягането на май-малко един орган.

Много от кожните нежелани събития са макулопапулозни, но понякога също везикулозни, пустулозни, пурпурични или булозни. Това показва, че сериозните кожни реакции при тетразепам вероятно са свързани с механизъм на забавена свръхчувствителност от тип IV, което се подкрепя от положителен тест с пластири в 79 от 115 случая, при които е извършен тест за алергия.

Както посочва притежателят на разрешението за употреба на оригиналния лекарствен продукт в писмените отговори на въпросите от списъка на PRAC, в базата от данни на ПРУ относно лекарствената безопасност от пускането на продукта през 1969 г. до 31 май 2012 г. (крайна дата) има съобщени 513 отделни кожни или алергични случая, отнасящи се до 748 реакции при тетразепам. Тридесет и осем (38) случая не са медицински потвърдени, а 475 са. От тях 180 са съобщени директно на фирмата, 245 – на здравните органи, а 50 са установени в научната литература по света. Като цяло най-често съобщаваните кожни реакции в низходящ ред са различни видове обрив без специфичност (162 случая), сърбеж (94 случая), еритема мултиформе (48 случая), уртикария (47 случая), токсична епидермална некролиза (35 случая), ангиоедем (34 случая), синдром на Стивънс-Джонсън (31 случая), еритем (28 случая), токсичен кожен изрив (19 случая), ексфолиация на кожата (16 случая), булозен дерматит, неопределено (NOS) (16 случая) и синдром DRESS (7 случая).

В отговорите на ПРУ на въпросите от списъка на PRAC е направен конкретен анализ на най-значимите сериозни нежелани кожни реакции, съобщени от ПРУ, във връзка с естеството и тежестта им. Като цяло повече от 40 % от съобщените случаи са свързани със СОК на кожните нарушения. При лечение с тетразепам са диагностицирани тежки кожни нежелани лекарствени реакции (SCAR), като SJS, ТЕН, синдром DRESS и ЕМ. Съобщени са 11 фатални случая: 8, дължащи се на кожната реакция, и 3 – на свързана реакция. При няколко случая са извършени тестове за алергия. Като цяло около 70 – 80% от проведените тестове са положителни. При повечето случаи причинно-следствената връзка с тетразепам е съобщена като възможна (86% от случаите), а при някои – като вероятна (11%).

PRAC отбелязва, че повечето съобщени случаи включват употребата на няколко лекарствени продукта. Връзката с тетразепам обаче е силна при голям брой случаи. Това се потвърждава от резултатите от тестовете за алергия, като при редица случаи само тетразепам дава положителни резултати. Също така има съобщения за случаи на повторно приложение с нови пристъпи на кожни нарушения.

Относно описаните от ПРУ случаи на SJS/ТЕН има съобщени 65 медицински потвърдени сериозни случая. Те включват 31 случая на SJS и 35 на ТЕН, като има и един с двете реакции. При 10 случая диагнозата е потвърдена чрез кожна биопсия. Времето до проява варира от 1 до 3 седмици при 14 пациенти, докато в 9 случая се съобщава за по-кратък период до проява (< 7 дни), включително 6 случая с много кратък период до проявата между 1 – 3 дни. За почти всички случаи има информация относно продължителността на лечение с тетразепам. При повечето е до един месец. При 9 случая е била много кратка (по-малко от 4 дни).

Тежки кожни нежелани реакции при тетразепам са описани и в публикуваната литература^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Съобщения за кожни нежелани събития са подадени също в отговори от други ПРУ и в сведения от заинтересовани страни.

ПРУ представя становището си относно възможния механизъм на кожните реакции, предизвикани от тетразепам – различните кожни реакции на свръхчувствителност, наблюдавани при тетразепам, може да са свързани със структурна разлика между тетразепам и останалите бензодиазепини (т.е. заместеният циклохексенилов пръстен при тетразепам). Възможността за нуклеофилна атака, която се предполага в литературата (от *Barbaud и сътр., 2009*), съответства на предлагания от анализа *in silico* механизъм и може би обяснява съобщената липса на кръстосана реактивност между тетразепам и останалите бензодиазепини

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

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

³ Quinones D et al. 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 et al. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(3):205-6

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

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

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

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

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

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

при пациенти с кожни реакции на свръхчувствителност. Афинитетът на тетразепам към кожата може да обясни локализацията на реакцията на свръхчувствителност.

PRAC разглежда мерки за минимизиране на риска, включително съкращаване на продължителността на лечение до 6 дни и ограничено показание, за намаляване на риска от сериозни кожни нежелани реакции. По време на обсъжданията са разгледани и други мерки като допълнителни изменения в информацията за продукта (противопоказания, предупреждения), осведомителни материали (предупредителна карта за пациента, писмо до медицинските специалисти) и намаляване на съдържанието на опаковката.

Като има предвид показанията на тетразепам, PRAC подлага на съмнение ефективността от съкращаване на продължителността на лечение с оглед на възможността за многократна употреба. PRAC също така счита, че клиничните данни в подкрепа на лечение с продължителност от 6 дни не са достатъчно надеждни.

С оглед на непредвидимостта на този тип нежелани реакции ограниченото показание не би било ефективна мярка за минимизиране на риска.

Обсъден е и вариантът за предупредителна карта за пациента, но не е счетен за ефективен при предотвратяването на тези типове SCAR.

След като оценява съвкупността от предложените мерки за минимизиране на риска, PRAC заключава, че предвид риска и непредвидимостта на сериозните кожни нежелани реакции при тетразепам, предложените мерки не са достатъчни, за да намалят риска до клинично приемливо ниво.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че тетразепам, сравнен с лекарствата от същия фармакологичен клас, е свързан с повишен риск от сериозни кожни нежелани реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе и синдром DRESS, които могат да бъдат животозастрашаващи и фатални.

Ефикасност

Тетразепам е бензодиазепин, показан в държавите членки за болезнени спазми при ревматологични състояния и при спастични синдроми. В някои държави членки има и двете показания.

Резултатите от клиничните проучвания на употребата на тетразепам и при двете показания са публикувани след разрешаването му за употреба. Като цяло ефикасността на тетразепам при показанието болезнени спазми се подкрепя основно от две малки двойнослепи, контролирани с плацебо клинични изпитвания (*Arbus, 1987* и *Salzmann, 1993*), включващи общо 70 пациенти (съответно по 50 и 20). При тях е демонстрирана само ограничена ефикасност.

PRAC отбелязва също, че текущите указания не посочват употребата на тетразепам при показанието спастичност.

Ефикасността на тетразепам е сравнена и с други активни лекарства при контролирани двойнослепи изпитвания. Те не демонстрират статистически значима разлика между групите при двете показания.

PRAC счита, че наличните данни относно ефикасността, включително данните, станали известни след първоначалното разрешаване за употреба, демонстрират само много ограничена клинична ефикасност на тетразепам при одобрените показания.

Общо заключение

Въз основа на гореизложеното PRAC счита, че тетразепам е свързан с опасения относно безопасността заради сериозни, потенциално фатални кожни реакции и че демонстрира ограничена клинична ефикасност.

PRAC счита, че мерките за минимизиране на риска, обсъдени по време на оценката, включително съкращаване на продължителността на лечение и ограничено показание, не са достатъчни за целта.

Затова PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи тетразепам, не е положително.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC взема предвид процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО по отношение на лекарствените продукти, съдържащи тетразепам.
- PRAC разглежда съвкупността от наличните данни относно лекарствените продукти, съдържащи тетразепам, във връзка с риска от кожни нежелани реакции. Това включва данни от държавите членки и публикуваната литература, станали известни след първоначалните разрешения за употреба, както и отговорите на ПРУ и сведенията от заинтересовани страни.
- PRAC отбелязва, че има съобщения за сериозни кожни нежелани реакции при тетразепам, включително фатални случаи.
- След като разглежда наличните данни, PRAC заключава, че тетразепам, сравнен с лекарствата от същия фармакологичен клас, е свързан с повишен риск от сериозни кожни нежелани реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе и системни случаи на лекарствена реакция с еозинофилия (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи и фатални.
- PRAC счита, че наличните данни относно ефикасността, включително данните, станали известни след първоначалното разрешаване за употреба, демонстрират само много ограничена клинична ефикасност на тетразепам при одобрените показания.
- PRAC счита, че мерките за минимизиране на риска, обсъдени по време на оценката, включително съкращаване на продължителността на лечение и ограничено показание, не са достатъчни, за да се намали рискът от сериозни кожни реакции.

С оглед на опасенията относно безопасността във връзка със сериозни, потенциално фатални кожни реакции и ограничената ефикасност на тетразепам PRAC заключава, че съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО съотношението полза/риск на лекарствата, съдържащи тетразепам, повече не се счита за положително.

Следователно съгласно разпоредбите на член 107и от Директива 2001/83/ЕО PRAC препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, упоменати в Приложение I.

Условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба са изложени в Приложение III.

Становище на CMDh

След като разглежда препоръката на PRAC от 11 април 2013 г. съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО и устното изслушване на 22 април 2013 г., на което присъства притежател на разрешението за употреба, CMDh издава становище относно временното спиране на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи тетразепам.

Условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба са изложени в Приложение III.