

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 tetrazepamem 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 společností, 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 biopsií. 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 odpovědí 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 zvažována 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 celkově 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 studiemi 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 Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122.

Výbor PRAC měl za to, že opatření k minimalizaci rizik projednávaná 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 projednávaná 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.