

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelse (se bilag I)

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering) anbefaling af 11. april 2013 for lægemidler indeholdende tetrazepam, og CMDh kan tilslutte sig anbefalingen, således som det fremgår af følgende:

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende tetrazepam

Tetrazepam er et benzodiazepin, der er indiceret til smertefulde kontrakturer ved reumatologiske og spastiske lidelser. Benzodiazepiner (BZP) faciliterer den hæmmende aktivitet af gammaaminosmørsyre (GABA) og virker derfor sedativt, hypnotisk, antikonvulsivt og muskelrelakserende.

Lægemidler indeholdende tetrazepam er godkendt i Østrig, Belgien, Bulgarien, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Letland, Litauen, Luxembourg, Polen, Rumænien, Slovakiet og Spanien (bilag I indeholder en fuldstændig liste over EU-godkendte lægemidler indeholdende tetrazepam).

Den 20. december 2012 underrettede Frankrig Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at det i medfør af artikel 107i, i direktiv 2001/83/EF, overvejede at tilbagekalde markedsføringsgodkendelserne for lægemidler indeholdende tetrazepam efter en gennemgang af lægemiddelovervågningsdata.

Efter indberetninger om nye alvorlige kutane reaktioner ved anvendelse af tetrazepam gennemgik de kompetente franske myndigheder i november 2013 den kutane risiko forbundet med tetrazepam på grundlag af en national lægemiddelovervågningsundersøgelse. Gennemgangen af lægemiddelovervågningsdata vedrørte lægemiddelrelaterede hudreaktioner, der var registreret i den franske nationale database for lægemiddelovervågning siden udstedelsen af de første markedsføringsgodkendelser for tetrazepam i 1967 i denne medlemsstat. Vurderingen viste større kutan risiko med tetrazepam end forventeligt for farmakologisk betingede bivirkninger af benzodiazepiner: Halvdelen af de indberettede bivirkninger med tetrazepam var kutane, og af 648 alvorlige indberettede tilfælde var der 305 tilfælde under systemorganklassen "Hud og subkutane væv". Der blev fundet 33 tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS), 33 af toksisk epidermal nekrolyse (TEN), 59 af erythema multiforme (EM) og 15 af lægemiddelreaktion (eller udslæt) med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom). Heraf havde 11 tilfælde fatalt udfald.

PRAC gennemgik de foreliggende data, herunder data fra den franske lægemiddelovervågningsundersøgelse og data, der var forelagt af andre medlemsstater eller indsendt af interesserede parter og af markedsføringstilladelsesindehavere, samt publicerede data.

Sikkerhed

Under den franske nationale lægemiddelovervågningsundersøgelse blev der foretaget en analyse af de kutane tilfælde, der var indberettet til den nationale lægemiddelovervågningsdatabase fra tidspunktet for den oprindelige markedsføringsgodkendelse og frem til 30. juni 2012.

Pr. 12. juni 2012 var der registreret 2382 tilfælde med tetrazepam i den franske nationale database. Heraf havde 1 617 fået tildelt WHO-koden "formodet" eller "interaktion". Efter udelukkelse af en enkelt dobbeltpostering omfattede analysen 1 616 tilfælde. At disse 1 616 tilfælde vedrørte 805 (49,80 %) bivirkninger fra systemorganklassen "hud og subkutane væv", hvoraf 305 (37,9 %) var alvorlige og for nogles vedkommende livstruende eller fatale. Heraf var der 33 tilfælde af SJS (heraf 1 med dødelig udgang), 33 af Lyells syndrom (TEN) (heraf 9 med dødelig udgang) 59 af EM (heraf 1 med dødelig udgang), 15 af DRESS-syndrom, 3 mulige tilfælde af DRESS-syndrom og 5 tilfælde af akut generaliseret eksantematøs pustulose. I 18 af de 81 tilfælde af SJS, TEN og DRESS var tetrazepam det eneste mistænkte lægemiddel eller havde højere kausalitetsscore end de samtidigt anvendte lægemidler.

Der blev også indberettet tilfælde af anafylaksi. Desuden blev der beskrevet 10 tilfælde af angioødem med hypersensitivitet af straks-typen og 67 tilfælde af lægemiddeludslæt, ud over de nævnte tilfælde, med eller uden inddragelse af mindst ét organ.

Hudreaktionerne var for manges vedkommende makulopapuløse, men undertiden også vesikulære, pustulære, purpurrøde eller bulløse. Dette tyder på, at de alvorlige kutane reaktioner med tetrazepam hænger sammen med en forsinket hypersensitivitetsmekanisme af type IV, hvilket underbygges af de positive lappeprøver i 79 ud af de 115 tilfælde, hvor der blev testet for allergi.

Som angivet af markedsføringstilladelsesindehaveren for det oprindelige lægemiddel i dennes skriftlige besvarelse af spørgsmålene fra PRAC er der siden produktets lancering i 1969 og indtil den 31. maj 2012 (hvor databasen blev låst) indberettet 513 klare tilfælde af kutane eller allergiske reaktioner med tetrazepam vedrørende 748 reaktioner. 38 tilfælde var ikke lægeligt bekræftet, mens 475 tilfælde var lægeligt bekræftet; heraf blev 180 tilfælde direkte indberettet af virksomheden, 245 blev indberettet af sundhedsmyndighederne, og 50 tilfælde blev fundet i den videnskabelige litteratur fra hele verden. De oftest indberettede hudreaktioner er følgende, ordnet efter faldende hyppighed: Forskellige typer uspecifikt udslæt (162 tilfælde), pruritus (94 tilfælde), erythema multiforme (48 tilfælde), urticaria (47 tilfælde), toksisk epidermal nekrolyse (35 tilfælde), angioødem (34 tilfælde), Stevens-Johnsons syndrom (31 tilfælde), erytem (28 tilfælde), toksisk hudruption (19 tilfælde), eksfoliation af huden (16 tilfælde), bulløs dermatitis, ikke nærmere specificeret (16 tilfælde) og DRESS-syndrom (7 tilfælde).

Markedsføringstilladelsesindehaverens besvarelse af spørgsmålene fra PRAC indeholdt en konkret analyse af arten og sværheden af de mest relevante alvorlige uønskede kutane reaktioner, som var indberettet af markedsføringstilladelsesindehaveren. I alt vedrørte mere end 40 % af de indberettede tilfælde systemorganklassen hud og subkutane væv; der blev diagnosticeret svære kutane lægemiddelreaktioner (SCAR) såsom SJS, TEN, DRESS-syndrom og EM ved behandling med tetrazepam, heraf 11 med dødelig udgang, af hvilke 8 blev beskrevet som resultat af hudreaktioner, og 3 blev beskrevet at have sammenhæng med en tilknyttet reaktion. I flere tilfælde blev der foretaget allergitest. Totalt skønnes 70 % -80 % af de udførte allergitest at have været positive. I de fleste tilfælde blevet årsagssammenhængen med tetrazepam beskrevet som mulig (86 % af tilfældene), i nogle som sandsynlig (11 % af tilfældene).

PRAC vedgik, at der i størstedelen af de indberettede tilfælde var tale om polyfarmaci. Et stort antal tilfælde må dog med overvejende sandsynlighed tilskrives tetrazepam. Dette bekræftes af resultaterne af allergitestene, hvor det i en række tilfælde kun var tetrazepam, der gav positivt resultat. Desuden blev der indberettet tilfælde, hvor behandlingen genoptoges, hvilket efterfulgtes af nye episoder med hudlidelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen beskrev 65 lægeligt bekræftede alvorlige tilfælde af SJS/TEN. Af disse tilfælde var 31 SJS, og 35 var TEN, heraf ét tilfælde med begge reaktioner. I 10 tilfælde blev diagnosen bekræftet ved hudbiopsi. Tiden til indsætten var mellem 1 og 3 uger hos 14 af patienterne, mens der i 9 tilfælde blev angivet kortere tid til indsætten (< 7 dage), heraf 6 med meget kort tid til indsætten (1-3 dage). Behandlingsvarigheden med tetrazepam blev oplyst i næsten alle tilfælde og var for størstedelen op til en måned, men i 9 tilfælde var behandlingsvarigheden meget kort (under 4 dage).

I den publicerede litteratur beskrives ligeledes svære kutane bivirkninger med tetrazepam ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. Der blev også indberettet bivirkninger fra huden i besvarelser fra andre markedsføringstilladelsesindehavere og i oplysninger fra interesserede parter.

¹ Sanchez I et al. Stevens-Johnsons syndrom fremkaldt af tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57

² Camarasa JG et al. Tetrazepam-allergi opdaget gennem lappeprøve. *Contact Dermatitis* 1990;22:246

³ Quinones D et al. Fotodermatitis forårsaget af tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84

⁴ Bachmeyer C. Formodet lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) relateret til tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8

⁵ Cabreizo Ballesteros et al. Erythema multiforme fremkaldt af tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6

⁶ Delesalle F et al. Toksisk epidermal nekrolyse forårsaget af 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. Systemisk dermatitis som følge af tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406

⁹ Blanco R et al. Forsinket hypersensitivitet over for tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1145-6

¹⁰ Lagnoui R et al. Fatal toksisk epidermal nekrolyse forbundet med tetrazepam. *Therapie* 2001;56(2):187-96

¹¹ Thomas E et al. Akut generaliseret eksantematøs pustulose som følge af tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122

Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde for sine synspunkter vedrørende den mulige mekanisme for de kutane reaktioner, der fremkaldes af tetrazepam: De iagttagne overfølsomhedsreaktioner med tetrazepam kan have sammenhæng med en strukturel forskel mellem tetrazepam og andre benzodiazepiner (den substituerede cyclohexenyling i tetrazepam). I litteraturen nævnes potentialet for nukleofile reaktioner (*Barbaud et al, 2009*), hvilket svarer til den mekanisme, som in silico-analyse peger på, og også kan være forklaringen på den manglende krydsreaktivitet mellem tetrazepam og andre benzodiazepiner hos patienter med kutane hypersensitivitetsreaktioner. Tetrazepams affinitet for hud kan tænkes at være forklaringen på hypersensitivitetsreaktionens lokalisering.

PRAC overvejede risikominimeringsforanstaltninger, herunder afkortning af behandlingsvarigheden til 6 dage og begrænsning af indikationen for at nedsætte risikoen for alvorlige kutane bivirkninger. Desuden drøftedes yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom supplerende ændringer af produktinformationen (kontraindikationer, advarsler), kommunikationsmateriale (patientadvarselkort, direkte meddelelse til sundhedspersoner) og reduktion af pakningsstørrelsen.

I betragtning af indikationerne for tetrazepam betvivlede PRAC, at en afkortning af behandlingsvarigheden ville blive ført ud i praksis på baggrund af potentialet for gentagen anvendelse. Desuden fandt PRAC, at der ikke var tilstrækkelige kliniske data til at underbygge virkningen ved en behandlingsvarighed på 6 dage.

I betragtning af uforudsigeligheden af denne type bivirkninger ville en begrænset indikation ikke være en effektiv risikominimeringsforanstaltning.

Muligheden af et patientadvarselkort blev ligeledes drøftet, men blev ikke anset for effektivt til at forhindre sådanne typer af SCAR.

Efter at have gennemgået samtlige foreslåede risikominimeringsforanstaltninger konkluderede PRAC, at de foreslåede foranstaltninger ikke var tilstrækkelige til at nedsætte risikoen for alvorlige kutane bivirkninger med tetrazepam til et klinisk acceptabelt niveau i betragtning af risikoens størrelse og bivirkningernes forudsigelighed.

På ovenstående baggrund fandt PRAC, at tetrazepam i forhold til andre lægemidler i samme farmakologiske klasse er forbundet med højere risiko for alvorlige, potentielt livstruende og fatale kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og DRESS-syndrom.

Virkning

Tetrazepam er et benzodiazepin, der i en række EU-medlemsstater er indiceret til smertefulde kontrakturer ved reumatologiske og spastiske lidelser. I nogle medlemsstater anvendes begge indikationer.

Siden udstedelsen af markedsføringstilladelserne for tetrazepam er der publiceret kliniske undersøgelser om anvendelse af tetrazepam til begge indikationer. Virkningen af tetrazepam ved indikationen smertefulde kontrakturer er hovedsagelig dokumenteret ved to små dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser (*Arbus 1987* og *Salzmann 1993*) med i alt 70 patienter (henholdsvis 50 patienter og 20 patienter). Undersøgelser har vist begrænset virkning.

PRAC bemærkede desuden, at de gældende retningslinjer ikke henviser til anvendelse af tetrazepam ved spasticitetsindikationen.

Derudover blev virkningen af tetrazepam sammenlignet med andre aktive lægemidler i randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede undersøgelser: I undersøgelserne var der ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne ved nogen af indikationerne.

PRAC fandt, at de foreliggende data kun viser meget begrænset klinisk virkning af tetrazepam ved de godkendte indikationer. Dette gælder også de data, der er blevet tilgængelige siden den oprindelige markedsføringsgodkendelse.

Samlet konklusion

På ovenstående grundlag konkluderede PRAC, at tetrazepam er forbundet med sikkerhedsproblemer i form af alvorlige, potentielt fatale hudreaktioner og udviser begrænset klinisk virkning.

De risikominimeringsforanstaltninger, der blev drøftet under vurderingen, herunder nedsættelse af behandlingsvarigheden og indskrænkning af indikationerne, fandt PRAC ikke tilstrækkelige til at mindske risikoen.

PRAC konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende tetrazepam ikke er positivt.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107i, i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende tetrazepam,
- PRAC gennemgik samtlige foreliggende data vedrørende risikoen for kutane bivirkninger med produkter indeholdende tetrazepam. Heri indgik data fra medlemsstaterne og publicerede data, der blev tilgængelige efter de oprindelige markedsføringsgodkendelser, samt besvarelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og data indsendt fra interesserede parter,
- PRAC konstaterede, at der er indberettet alvorlige kutane reaktioner med tetrazepam, heraf nogle med dødelig udgang,
- efter gennemgang af de foreliggende data fandt PRAC, at tetrazepam i forhold til andre lægemidler af samme farmakologiske klasse er forbundet med højere risiko for alvorlige kutane bivirkninger, som kan være livstruende og fatale, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og lægemiddelfremkaldt udslet med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),
- PRAC fandt, at de foreliggende data kun viser meget begrænset klinisk virkning af tetrazepam ved de godkendte indikationer. Dette gælder også de data, der er blevet tilgængelige siden den oprindelige markedsføringsgodkendelse,
- PRAC fandt, at de risikominimeringsforanstaltninger, der blev drøftet under vurderingen, herunder nedsættelse af behandlingsvarigheden og begrænsning af indikationen, ikke var tilstrækkelige til at nedsætte risikoen for alvorlige kutane reaktioner,

konkluderede PRAC, at i betragtning af de sikkerhedsmæssige problemer, der er forbundet med potentielt fatale hudreaktioner, og den begrænsede virkning af tetrazepam kan benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende tetrazepam i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF ikke længere anses for at være positivt.

I henhold til bestemmelserne i artikel 107i, i direktiv 2001/83/EF, anbefaler PRAC derfor suspendering af markedsføringstilladelserne for alle lægemidler omhandlet i bilag I.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.

CMDh's standpunkt

CMDh tog stilling til fordel for suspendering af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende tetrazepam efter at have gennemgået PRAC's anbefaling af 11. april 2013 i medfør af artikel 107, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF og den mundtlige fremlæggelse den 22. april 2013, hvor en markedsføringstilladelsesindehaver deltog,

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.