

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή των αδειών
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας (βλ. Παράρτημα Ι)

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 11 Απριλίου 2013 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τετραζεπάμη, συμφωνεί με τις εν λόγω συστάσεις, όπως αναφέρονται ακολούθως:

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τετραζεπάμη από την PRAC

Η τετραζεπάμη είναι μια βενζοδιαζεπίνη που ενδείκνυται για τις επώδυνες συσπάσεις ρευματολογικής αιτιολογίας ή σπαστικότητας. Οι βενζοδιαζεπίνες διευκολύνουν την ανασταλτική δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), προσδίδοντας σε αυτό κατασταλτικές, υπνωτικές, αντισπασμωδικές και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τετραζεπάμη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Αυστρία, στο Βέλγιο, στη Βουλγαρία, στην Τσεχική Δημοκρατία, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στη Λεττονία, στη Λιθουανία, στο Λουξεμβούργο, στην Πολωνία, στη Ρουμανία, στη Σλοβακία και στην Ισπανία (για τον κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τετραζεπάμη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, βλ. Παράρτημα Ι).

Στις 20 Δεκεμβρίου 2012, η Γαλλία ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, δυνάμει του άρθρου 107 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ότι κατόπιν αξιολόγησης των δεδομένων που προέκυψαν από τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης εξετάζει το ενδεχόμενο αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τετραζεπάμη.

Μετά την αναφορά νέων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων με τη χρήση τετραζεπάμης, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας επανεξέτασε τον Νοέμβριο του 2012 τον δερματικό κίνδυνο που σχετίζεται με την τετραζεπάμη βάσει των αποτελεσμάτων μιας εθνικής μελέτης φαρμακοεπαγρύπνησης. Η εν λόγω επανεξέταση της φαρμακοεπαγρύπνησης αφορούσε τις δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που καταγράφηκαν στην εθνική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης της Γαλλίας μετά από τη χορήγηση της πρώτης άδειας κυκλοφορίας της τετραζεπάμης το 1967 στο εν λόγω κράτος μέλος. Από την αξιολόγηση προκύπτει αυξημένος δερματικός κίνδυνος της τετραζεπάμης επιπροσθέτως των αναμενόμενων φαρμακολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών των βενζοδιαζεπινών: οι μισές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την τετραζεπάμη ήταν δερματικές και εκ των 648 σοβαρών συμβαμάτων που αναφέρθηκαν, τα 305 αφορούσαν την κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού»: προσδιορίστηκαν 33 συμβάματα συνδρόμου Stevens - Johnson (SJS), 33 συμβάματα τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), 59 συμβάματα πολύμορφου ερυθήματος (EM) και 15 συμβάματα αντιδράσεων (ή εξανθήματος) οφειλόμενων στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), εκ των οποίων τα 11 με θανατηφόρα έκβαση.

Η PRAC έλαβε υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων τα δεδομένα από τη γαλλική μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης, τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από άλλα κράτη μέλη, από τα ενδιαφερόμενα μέρη και από τους ΚΑΚ, καθώς επίσης και τα δημοσιευμένα δεδομένα.

Ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια της εθνικής μελέτης φαρμακοεπαγρύπνησης στη Γαλλία, διενεργήθηκε ανάλυση των δερματικών περιστατικών που αναφέρθηκαν στην εθνική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας έως τις 30 Ιουνίου 2012.

Έως τις 30 Ιουνίου 2012, στην εθνική βάση δεδομένων της Γαλλίας καταγράφηκαν 2 382 συμβάματα που σχετίζονται με τετραζεπάμη. Εξ αυτών, 1 617 χαρακτηρίστηκαν «ύποπτα» ή «αλληλεπιδρώντα» σύμφωνα με τον ΠΟΥ. Μετά τη διαγραφή μιας διπλής καταχώρισης, τα συμβάματα που εξετάστηκαν ανήλθαν σε 1 616. Από τα 1 616 συμβάματα, στα 805 (49,80 %) αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την κατηγορία/οργανικό σύστημα «διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού», εκ των οποίων 305 (37,9%) ήταν σοβαρά συμβάματα, απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα. Σε αυτά

περιλαμβάνονται 33 συμβάματα συνδρόμου Stevens - Johnson (μεταξύ των οποίων 1 θανατηφόρο), 33 συμβάματα συνδρόμου Lyell (TEN) (μεταξύ των οποίων 9 θανατηφόρα), 59 συμβάματα πολύμορφου ερυθήματος (μεταξύ των οποίων 1 θανατηφόρο), 15 συμβάματα συνδρόμου DRESS, 3 πιθανά συμβάματα συνδρόμου DRESS και 5 συμβάματα οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταινώσης. Η τετραζεπάμη ήταν η μόνη ύποπτη φαρμακευτική ουσία ή ουσία που παρουσίαζε μεγαλύτερη βαθμολογία σε ό,τι αφορά την αιτιώδη σχέση σε σύγκριση με τις συντρέχουσες θεραπείες σε 18 από τα 81 συμβάματα συνδρόμου Stevens - Johnson, συνδρόμου Lyell ή συνδρόμου DRESS.

Επίσης, αναφέρθηκαν περιστατικά αναφυλαξίας. Επιπλέον, περιγράφηκαν 10 συμβάματα αγγειοοιδήματος που ενεργοποιούν τον άμεσο μηχανισμό υπερευαισθησίας και 67 συμβάματα έκθυσης, πέραν των προηγούμενων, με ή χωρίς επίδραση σε ένα τουλάχιστον όργανο.

Πολλές από τις δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κηλιδοβλατιδώδεις, αλλά ενίοτε και φυσαλιδώδεις, φλυκταινώδεις, πορφυρικές ή πομφολυγώδεις. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις της τετραζεπάμης συνδέονται πιθανόν με τον μηχανισμό υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου IV, όπως υποστηρίζεται και από τα θετικά αποτελέσματα των δοκιμών με επιθέματα σε 79 από τα 115 συμβάματα στα οποία διενεργήθηκε αλλεργική δοκιμή.

Σύμφωνα με τις γραπτές απαντήσεις που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού φαρμακευτικού προϊόντος στον κατάλογο ερωτήσεων της PRAC και σύμφωνα με τη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του KAK από την έναρξη κυκλοφορίας του προϊόντος το 1969 έως τις 31 Μαΐου 2012 (καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης), αναφέρθηκαν 513 διακριτά περιστατικά δερματικών ή αλλεργικών αντιδράσεων που αφορούσαν 748 ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με την τετραζεπάμη. Τριάντα οκτώ (38) συμβάματα δεν ήταν ιατρικώς επιβεβαιωμένα ενώ 475 ήταν ιατρικώς επιβεβαιωμένα. Εξ αυτών, 180 συμβάματα αναφέρθηκαν απευθείας στην εταιρεία, 245 συμβάματα αναφέρθηκαν στις αρμόδιες αρχές υγείας και 50 συμβάματα περιγράφονται στην παγκόσμια επιστημονική βιβλιογραφία. Συνολικά, οι συχνότερες δερματικές αντιδράσεις είναι, κατά φθίνουσα σειρά, διάφορες μορφές μη ειδικών εξανθημάτων (162 συμβάματα), κνησμός (94 συμβάματα), πολύμορφο ερύθημα (48 συμβάματα), κνίδωση (47 συμβάματα), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (35 συμβάματα), αγγειοοίδημα (34 συμβάματα), σύνδρομο Stevens-Johnson (31 συμβάματα), ερύθημα (28 συμβάματα), τοξική έκθυση του δέρματος (19 συμβάματα), αποβολή του δέρματος (16 συμβάματα), πομφολυγώδης δερματίτιδα, μη προσδιοριζόμενη αλλιώς (16 συμβάματα) και σύνδρομο DRESS (7 συμβάματα).

Στην απάντηση του KAK στον κατάλογο ερωτήσεων της PRAC συμπεριλήφθηκε συγκεκριμένη ανάλυση που αφορούσε τη φύση και τη σοβαρότητα των πιο συνάφων σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από τον KAK. Συνολικά, ποσοστό μεγαλύτερο από το 40% των αναφερθέντων περιστατικών σχετίζονται με την κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος». Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο, όπως το σύνδρομο Stevens - Johnson, η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), το σύνδρομο DRESS και το πολύμορφο ερύθημα, διαγνώστηκαν κατά τη θεραπεία με τετραζεπάμη και αναφέρθηκαν 11 θανατηφόρα συμβάματα. Σε 8 συμβάματα, ο θάνατος προκλήθηκε ως αποτέλεσμα της δερματικής αντίδρασης ενώ σε 3 συμβάματα σχετιζόταν με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε αρκετές περιπτώσεις διενεργήθηκαν αλλεργικές δοκιμές. Συνολικά, εκτιμάται ότι 70%-80% των αλλεργικών δοκιμών που διενεργήθηκε είχε θετικά αποτελέσματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αιτιώδης σχέση της τετραζεπάμης αναφέρθηκε ως ενδεχόμενη (86% των περιπτώσεων) και σε ορισμένες περιπτώσεις ως πιθανή (11% των περιπτώσεων).

Η PRAC αναγνώρισε ότι η πλειονότητα των συμβαμάτων που αναφέρθηκαν σχετίζονται με τη χρήση πολλαπλών φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις η τετραζεπάμη μπορεί να καταλογιστεί ως η βασική αιτία των ανεπιθύμητων ενεργειών. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα των αλλεργικών δοκιμών, σε αρκετές από τις οποίες μόνο η τετραζεπάμη είχε θετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, αναφέρθηκαν περιστατικά νέων δερματικών διαταραχών με την επαναχορήγηση της ουσίας.

Σε ό,τι αφορά τα συμβάματα συνδρόμου Stevens – Johnson/TEN που περιγράφηκαν από τον KAK, τα ιατρικώς επιβεβαιωμένα σοβαρά συμβάματα που αναφέρθηκαν ήταν 65. Από αυτά, τα 31 αφορούσαν περιστατικά συνδρόμου Stevens – Johnson και 35 περιστατικά TEN, περιλαμβανομένου ενός περιστατικού με αμφότερες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε 10 συμβάματα η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με βιοψία δέρματος. Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων κυμαινόταν από 1 έως 3 εβδομάδες σε 14 ασθενείς, ενώ σε 9 περιπτώσεις αναφέρθηκε μικρότερος χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων (< 7 ημέρες), περιλαμβανομένων 6 περιπτώσεων με πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, 1- 3, ημερών μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις για τις οποίες υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με τετραζεπάμη, η διάρκεια της θεραπείας που παρατηρήθηκε στα περισσότερα περιστατικά ήταν έως και ένας μήνας. Σε 9 περιστατικά, η διάρκεια ήταν πολύ σύντομη (μικρότερη από 4 ημέρες).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με την τετραζεπάμη αναφέρονται επίσης στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται και στις απαντήσεις που υπέβαλαν οι ΚΑΚ και στις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε τις απόψεις του σχετικά με τον πιθανό μηχανισμό των δερματικών αντιδράσεων που προκαλεί η τετραζεπάμη: η δομική διαφορά μεταξύ της τετραζεπάμης και άλλων βενζοδιαζεπινών (ήτοι ο υποκατάστατος κυκλοεξενυλικός δακτύλιος τετραζεπάμης) ενδέχεται να συνδέεται με διάφορες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που παρατηρούνται με την τετραζεπάμη. Η δυνατότητα πυρηνόφιλης επίθεσης που αναφέρεται στη βιβλιογραφία (*Barbaud et al, 2009*) συνάδει με τον μηχανισμό που προτείνεται στην ανάλυση με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή (in silico) και ερμηνεύει ενδεχομένως την αναφερόμενη έλλειψη διασταυρούμενης αντιδραστικότητας μεταξύ της τετραζεπάμης και των άλλων βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η συγγένεια της τετραζεπάμης με το δέρμα θα μπορούσε να ερμηνεύσει την εστιασμένη εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας στο δέρμα.

Η PRAC έλαβε υπόψη τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, περιλαμβανομένης της μείωσης της διάρκειας θεραπείας σε 6 ημέρες και τον περιορισμό της ένδειξης, για τον περιορισμό του κινδύνου σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατά τη διάρκεια των συζητήσεων, εξετάστηκαν επίσης περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως πρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος (αντενδείξεις, προειδοποιήσεις), υλικό επικοινωνίας (κάρτα προειδοποίησης ασθενούς, επιστολή κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας) και η μείωση του μεγέθους της συσκευασίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ενδείξεις της τετραζεπάμης, η αποτελεσματικότητα της μείωσης της διάρκειας της θεραπείας αμφισβητήθηκε από την PRAC δεδομένου του ενδεχομένου επαναλαμβανόμενης χρήσης. Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν το όφελος της θεραπείας 6 ημερών δεν ήταν επαρκώς τεκμηριωμένα.

Λόγω της αδυναμίας πρόβλεψης τέτοιου είδους ανεπιθύμητων ενεργειών, ο περιορισμός της ένδειξης δεν θα αποτελούσε αποτελεσματικό μέτρο ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Επίσης, συζητήθηκε το θέμα της κάρτας προειδοποίησης ασθενούς, η οποία όμως δεν κρίθηκε αποτελεσματική επιλογή για την πρόληψη τέτοιου είδους σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατόπιν της αξιολόγησης του συνόλου των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η PRAC απεφάνθη ότι δεδομένου του κινδύνου και της αδυναμίας πρόβλεψης σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών με την τετραζεπάμη τα προτεινόμενα μέτρα δεν είναι επαρκή για τη μείωση του κινδύνου σε κλινικά αποδεκτό επίπεδο.

Βάσει των προαναφερθέντων, η PRAC έκρινε ότι η τετραζεπάμη, σε σύγκριση με άλλα φάρμακα της ίδιας φαρμακολογικής κατηγορίας, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), του πολύμορφου ερυθήματος και του συνδρόμου DRESS, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες.

Αποτελεσματικότητα

Η τετραζεπάμη είναι μια βενζοδιαζεπίνη που ενδείκνυται σε όλα τα κράτη μέλη για τις επώδυνες συσπάσεις ρευματολογικής φύσεως και τις συσπάσεις που οφείλονται σε σπασμικά σύνδρομα. Ορισμένα κράτη μέλη έχουν εγκρίνει αμφότερες τις ενδείξεις.

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση τετραζεπάμης για αμφότερες τις ενδείξεις έχουν δημοσιευθεί μετά από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας στην τετραζεπάμη. Συνολικά, η

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

αποτελεσματικότητα της τετραζεπάμης στην ένδειξη των επώδυνων συσπάσεων υποστηρίζεται κυρίως από δύο μικρές, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (*Arbus 1987* και *Salzmann 1993*) στις οποίες μετείχαν συνολικά 70 ασθενείς (50 και 20 ασθενείς, αντίστοιχα). Στις εν λόγω μελέτες η αποτελεσματικότητα ήταν περιορισμένη.

Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν αναφέρονται στη χρήση της τετραζεπάμης για την ένδειξη της σπαστικότητας.

Η αποτελεσματικότητα της τετραζεπάμης συγκρίθηκε επίσης με άλλα δραστικά φάρμακα σε ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες: από τις μελέτες αυτές δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για αμφότερες τις ενδείξεις.

Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, περιλαμβανομένων των δεδομένων που κατέστησαν διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, κατέδειξαν μόνο πολύ περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα της τετραζεπάμης στις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Γενικό πόρισμα

Βάσει των ανωτέρω, η PRAC απεφάνθη ότι η τετραζεπάμη εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια σε ό,τι αφορά τις σοβαρές, δυνητικά θανατηφόρες, δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιδεικνύει περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα.

Η PRAC έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συζητήθηκαν κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, περιλαμβανομένης της μείωσης της διάρκειας της θεραπείας και του περιορισμού της ένδειξης, δεν ήταν επαρκή για τον περιορισμό του κινδύνου.

Ως εκ τούτου, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τετραζεπάμη δεν είναι θετική.

Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τετραζεπάμη.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τετραζεπάμη σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτά περιλαμβάνονται δεδομένα από τα κράτη μέλη, από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία τα οποία κατέστησαν διαθέσιμα μετά από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, καθώς και από τις απαντήσεις του ΚΑΚ και από τα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη.
- Η PRAC επεσήμανε ότι έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση της τετραζεπάμης, μερικές από τις οποίες είχαν θανατηφόρα έκβαση.
- Κατόπιν εξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι η τετραζεπάμη, σε σύγκριση με φάρμακα της ίδιας φαρμακολογικής κατηγορίας, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του πολύμορφου ερυθήματος και του συνδρόμου αντιδράσεων οφειλόμενων στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, περιλαμβανομένων των δεδομένων που κατέστησαν διαθέσιμα μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας, κατέδειξαν ότι η κλινική αποτελεσματικότητα της τετραζεπάμης στις εγκεκριμένες ενδείξεις είναι πολύ περιορισμένη.
- Η PRAC έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συζητήθηκαν κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, περιλαμβανομένης της μείωσης της διάρκειας της θεραπείας και του περιορισμού της ένδειξης, δεν ήταν επαρκή για τον περιορισμό του κινδύνου σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λαμβανομένων υπόψη των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια σε ό,τι αφορά τις σοβαρές, δυνητικά θανατηφόρες, δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και της περιορισμένης αποτελεσματικότητας της

τετραζεπάμης, η PRAC απεφάνθη ότι δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τετραζεπάμη δεν κρίνεται πλέον θετική.

Συνεπώς, δυνάμει των διατάξεων του άρθρου 107 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα I.

Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο Παράρτημα III.

Θέση της CMDh

Η CMDh, λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της PRAC που διατυπώθηκαν στις 11 Απριλίου 2013 δυνάμει του άρθρου 107α παράγραφος 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK και τις προφορικές εξηγήσεις που παρέσχε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στις 22 Απριλίου 2013, κατέληξε στην αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τετραζεπάμη.

Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο Παράρτημα III.