

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni della sospensione delle autorizzazioni  
all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche e motivazioni della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (vedere Allegato I)**

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) datato 11 aprile 2013, riguardante i medicinali contenenti tetrazepam, condivide la sua raccomandazione come nel seguito indicato:

### **Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti tetrazepam da parte del PRAC**

Il tetrazepam è una benzodiazepina indicata per gli spasmi dolorosi in reumatologia o spasticità. Le benzodiazepine (BDZ) facilitano l'attività inibitrice dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) dotato di proprietà sedative, ipnotiche, anticonvulsivanti e di rilassamento muscolare.

I prodotti contenenti tetrazepam sono autorizzati in Austria, Belgio, Bulgaria, Repubblica ceca, Francia, Germania, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Romania, Slovacchia e Spagna (vedere Allegato I per la lista dei medicinali contenenti tetrazepam autorizzati nell'UE).

Il 20 dicembre 2012 la Francia ha informato l'Agenzia europea per i medicinali, ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, in merito alla sua considerazione di revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tetrazepam, a seguito della valutazione dei dati risultanti dalle attività di farmacovigilanza.

In seguito alle nuove gravi reazioni cutanee riscontrate con l'uso di tetrazepam, l'autorità nazionale competente francese ha riesaminato nel novembre 2012 il rischio cutaneo associato a tetrazepam, sulla base dei risultati di un'indagine nazionale di farmacovigilanza. Questa revisione di farmacovigilanza ha riguardato reazioni avverse al farmaco (ADR) di tipo cutaneo registrate nel database di farmacovigilanza nazionale francese sin dalla prima concessione di autorizzazioni all'immissione in commercio per tetrazepam nel 1967 in tale Stato membro. Questa valutazione ha evidenziato l'aumento del rischio cutaneo di tetrazepam, oltre alle ADR farmacologiche attese delle benzodiazepine: la metà delle ADR riportate con tetrazepam erano cutanee e, tra i 648 casi gravi riportati, 305 appartenevano alla classe sistemica organica (SOC) "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo": sono stati rilevati 33 casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), 33 di necrolisi epidermica tossica (NET), 59 di eritema multiforme (EM) e 15 di reazione al farmaco (o eruzione cutanea) con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), con esito fatale in 11 casi.

Il PRAC ha considerato i dati disponibili, inclusi i dati dell'indagine di farmacovigilanza francese, i dati forniti da altri Stati membri, le tesi delle parti interessate e i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, così come i dati pubblicati.

### **Sicurezza**

Durante l'indagine nazionale di farmacovigilanza francese è stata condotta un'analisi di casi cutanei segnalati nel database di farmacovigilanza nazionale dalla data iniziale dell'autorizzazione all'immissione in commercio fino al 30 giugno 2012.

Alla data del 30 giugno 2012, nel database nazionale francese sono stati registrati 2382 casi con tetrazepam. Di questi, 1617 avevano un codice OMS "sospetto" o di "interazione". Dopo aver escluso un doppio inserimento, per l'analisi sono stati considerati 1616 casi. Tra questi 1616 casi, 805 (49,80%) ADR riguardavano la SOC "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" e, di essi, 305 (37,9%) erano casi gravi, tra cui casi potenzialmente fatali e casi fatali. Questi includevano 33 casi di SJS (incluso 1 caso fatale), 33 casi di sindrome di Lyell (NET) (inclusi 9 casi fatali), 59 casi di EM (incluso 1 caso fatale), 15 casi di sindrome DRESS, 3 casi possibili di sindrome DRESS e 5 casi di postulosi esantematica acuta generalizzata. Tetrazepam era l'unico farmaco sospettato o che avesse un punteggio di causalità maggiore rispetto ai trattamenti concomitanti in 18 casi su 81 di SJS, NET o DRESS.

Sono stati riportati anche casi di anafilassi. Inoltre sono stati descritti 10 casi di angioedema evocante un meccanismo di ipersensibilità immediata e 67 casi di eruzione da farmaco, oltre ai casi precedenti, con o senza coinvolgimento di almeno un organo.

Molti degli eventi avversi cutanei erano maculopapulari, ma a volte sono state riscontrate anche vescicole, pustole, porpora o bolle. Ciò indica che le gravi reazioni cutanee riscontrate con tetrazepam sono probabilmente legate a un meccanismo di ipersensibilità ritardata di tipo IV, come indicato da test con cerotto positivi in 79 casi su 115 sottoposti a test allergologici.

Come indicato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originario nella sua risposta per iscritto all'elenco di domande del PRAC, in conformità al database di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dal lancio del prodotto nel 1969 fino al 31 maggio 2012 (Data Lock Point), sono stati riportati 513 distinti casi cutanei o allergici relativi a 748 reazioni a tetrazepam. Trentotto (38) casi non sono stati confermati dal medico e 475 casi sono stati confermati dal medico; di questi, 180 casi sono stati direttamente segnalati alla ditta, 245 sono stati segnalati dalle autorità sanitarie e 50 sono stati identificati nella letteratura scientifica mondiale. Complessivamente, le reazioni cutanee riportate frequentemente sono, in ordine decrescente, diversi tipi di eruzioni cutanee senza alcuna specificità (162 casi), prurito (94 casi), eritema multiforme (48 casi), orticaria (47 casi), necrolisi epidermica tossica (35 casi), angioedema (34 casi), sindrome di Stevens-Johnson (31 casi), eritema (28 casi), eruzione cutanea tossica (19 casi), esfoliazione della pelle (16 casi), dermatite bollosa, non altrimenti specificate (NOS) (16 casi) e sindrome DRESS (7 casi).

Un'analisi specifica circa le principali reazioni cutanee avverse gravi riportate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alla loro natura e gravità è stata condotta nella risposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'elenco di domande del PRAC. Complessivamente, più del 40% dei casi riportati erano correlati alla SOC dei disturbi cutanei; dopo il trattamento con tetrazepam sono state diagnosticate gravi reazioni avverse cutanee ai farmaci (SCAR), come SJS, NET, sindrome DRESS ed EM, e sono stati riportati 11 casi fatali; in 8 casi, l'evento è stato riportato come risultato della reazione cutanea e in 3 casi è stato correlato a una reazione associata. In molti casi sono stati condotti i test allergologici. È stato stimato che complessivamente il 70%-80% dei test allergologici condotti fossero positivi. Nella maggior parte dei casi, il rapporto causale di tetrazepam è stato segnalato come possibile (86% dei casi) e in alcuni casi come probabile (11% dei casi).

Il PRAC ha riconosciuto che la maggior parte dei casi riportati implicava l'uso di più medicinali. Tuttavia l'imputabilità di tetrazepam è forte in un alto numero di casi. Ciò è confermato dai risultati dei test allergologici per i quali, in un certo numero di casi, solo tetrazepam ha riportato risultati positivi. Inoltre sono stati riportati casi di ripresa del test di provocazione con nuovi episodi di disturbi cutanei.

Per quanto riguarda i casi di SJS/NET descritti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono stati riportati 65 casi gravi confermati dal medico di SJS/NET. Questi riguardavano 31 casi di SJS e 35 casi di NET, incluso un caso con entrambe le reazioni. In 10 casi, la diagnosi è stata confermata mediante biopsia cutanea. Il tempo di esordio oscillava tra 1 e 3 settimane in 14 pazienti, mentre sono stati riportati 9 casi con un tempo di esordio più breve (< 7 giorni), che includevano 6 casi con un tempo di esordio molto breve tra 1 e 3 giorni. In quasi tutti i casi con informazioni in merito alla durata del trattamento con tetrazepam, è stata osservata nella maggior parte dei casi una durata del trattamento fino a un mese; in 9 casi, la durata era molto breve (meno di 4 giorni).

Anche nella letteratura pubblicata sono state anche descritte gravi reazioni avverse cutanee a tetrazepam<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>. Sono stati presentati eventi avversi cutanei anche in risposte di altri titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di tesi delle parti interessate.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i propri punti di vista sul possibile meccanismo delle reazioni cutanee indotte da tetrazepam: una differenza strutturale tra

<sup>1</sup> Sanchez I et al. Sindrome di Stevens-Johnson da tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998; 26:55-57

<sup>2</sup> Camarasa JG et al. Allergia a tetrazepam rilevata mediante patch test. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 246

<sup>3</sup> Quinones D et al. Fotodermatite da tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ; 39(2):84

<sup>4</sup> Bachmeyer C. Probabile rash causato da farmaci con eosinofilia e sindrome con sintomi sistemici correlato a tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(7): 887-8

<sup>5</sup> Cabreizo Ballesteros et al. Eritema multiforme da tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(3):205-6

<sup>6</sup> Delesalle F et al. Necrolisi epidermica tossica causata da tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006; 45(4): 480

<sup>7</sup> Del Pozo MD et al. Allergia a tetrazepam. *Allergy* 1999; 54(11): 1226-27

<sup>8</sup> Sanchez-Morillas L et al. Dermatite sistemica provocata da tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(5): 404-406

<sup>9</sup> Blanco R et al. Ipersensibilità ritardata a tetrazepam. *Allergy* 1997; 52(11): 1145-6

<sup>10</sup> Lagnouir R et al. Necrolisi epidermica tossica fatale associata a tetrazepam. *Therapie* 2001; 56(2): 187-96

<sup>11</sup> Thomas E et al. Pustolosi esantematica acuta generalizzata provocata da tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(2): 119-122

tetrazepam e altre benzodiazepine (cioè l'anello cicloesenile sostituito di tetrazepam) può essere collegata alle diverse reazioni di ipersensibilità cutanea osservate per tetrazepam. Il potenziale di un attacco nucleofilo proposto in letteratura (da *Barbaud et al, 2009*) è coerente con il meccanismo proposto dall'analisi in silico e può spiegare la mancanza di reattività crociata riportata tra tetrazepam e altre benzodiazepine in pazienti con reazioni di ipersensibilità cutanea. L'affinità di tetrazepam con la cute può spiegare la localizzazione della reazione di ipersensibilità.

Il PRAC ha considerato misure di minimizzazione dei rischi, che includono la riduzione della durata di trattamento a 6 giorni e un'indicazione ristretta per attenuare il rischio di gravi reazioni avverse cutanee. Durante le discussioni sono state anche considerate ulteriori misure di minimizzazione dei rischi, come correzioni aggiuntive alle informazioni sul prodotto (controindicazioni, avvertenze), al materiale di comunicazione (schede di avviso per il paziente, lettera inviata a tutti gli operatori sanitari dei paesi interessati) e riduzione del numero di unità posologiche.

Tenendo in considerazione le indicazioni di tetrazepam, l'efficacia di una riduzione della durata del trattamento è stata affrontata dal PRAC alla luce del potenziale di usi ripetuti. Inoltre il PRAC ha considerato che i dati clinici a supporto del beneficio di una durata di trattamento pari a 6 giorni non fossero sufficientemente congrui.

Alla luce dell'imprevedibilità di questo tipo di reazioni avverse, un'indicazione ristretta non può essere un'efficace misura di minimizzazione dei rischi.

È stata anche discussa la possibilità di introdurre una scheda di avviso per il paziente, ma ciò non è stato considerato efficace per la prevenzione di questi tipi di SCAR.

Avendo valutato la totalità delle misure di minimizzazione dei rischi proposte, il PRAC ha concluso che, visto il rischio e l'imprevedibilità delle gravi reazioni avverse cutanee a tetrazepam, le misure proposte non erano sufficienti per ridurre il rischio a un livello clinicamente accettabile.

Alla luce di quanto detto in precedenza, il PRAC ha considerato che tetrazepam, confrontato alle medicine della stessa classe farmacologica, è associato a un maggiore rischio di gravi reazioni avverse cutanee, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica, l'eritema multiforme e la sindrome DRESS che può essere potenzialmente fatale e fatale.

## **Efficacia**

Tetrazepam è una benzodiazepina indicata negli Stati membri per gli spasmi dolorosi in reumatologia e nelle sindromi spastiche. Alcuni Stati membri hanno entrambe le indicazioni.

I risultati degli studi clinici con l'uso di tetrazepam per entrambe le indicazioni sono stati pubblicati sin dalle autorizzazioni all'immissione in commercio di tetrazepam. Complessivamente, l'efficacia di tetrazepam con indicazione per gli spasmi dolorosi è supportata principalmente da due piccole sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate da placebo (*Arbus 1987* e *Salzmann 1993*), che coinvolgono 70 pazienti in totale (50 pazienti e 20 pazienti, rispettivamente). In questi studi è stata dimostrata solo un'efficacia limitata.

Il PRAC ha anche evidenziato che le attuali linee guida non si riferiscono all'uso di tetrazepam con indicazione per la spasticità.

L'efficacia di tetrazepam è stata anche confrontata con altri farmaci attivi in studi controllati in doppio cieco: questi studi non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi per entrambe le indicazioni.

Il PRAC ha considerato che i dati di efficacia disponibili, inclusi i dati che sono stati resi disponibili sin dalla data di inizio di autorizzazione all'immissione in commercio, hanno mostrato un'efficacia clinica molto limitata di tetrazepam per le sue indicazioni approvate.

## **Conclusione generale**

In conformità a quanto affermato, il PRAC è giunto alla conclusione che tetrazepam è associato a timori sulla sicurezza in relazione alle gravi reazioni cutanee, potenzialmente fatali, e mostra un'efficacia clinica limitata.

Il PRAC ha considerato che le misure di minimizzazione dei rischi discusse durante la valutazione, inclusa la riduzione della durata del trattamento e l'indicazione ristretta, non sono sufficienti per ridurre il rischio.

Il PRAC è pertanto giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti tetrazepam non è favorevole.

## Motivazioni per la raccomandazione del PRAC

Considerando che,

- il PRAC ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE per i prodotti contenenti tetrazepam;
- il PRAC ha considerato la totalità dei dati disponibili per i prodotti contenenti tetrazepam in relazione al rischio di reazioni avverse cutanee. Questi includevano i dati provenienti dagli Stati membri e i dati della letteratura pubblicata che sono stati resi disponibili sin dalla data iniziale delle autorizzazioni all'immissione in commercio, così come le risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le tesi delle parti interessate;
- il PRAC ha notato che sono state riportate gravi reazioni avverse di tipo cutaneo con tetrazepam, inclusi casi fatali;
- il PRAC ha considerato, dopo aver riesaminato i dati disponibili, che tetrazepam, confrontato ai medicinali della stessa classe farmacologica, è associato a un aumento del rischio di gravi reazioni avverse di tipo cutaneo, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica, l'eritema multiforme e l'eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) che può essere potenzialmente fatale e fatale;
- il PRAC ha considerato che i dati di efficacia disponibili, inclusi i dati che sono stati resi disponibili sin dalla data di inizio di autorizzazione all'immissione in commercio, hanno mostrato un'efficacia clinica molto limitata di tetrazepam per le sue indicazioni approvate;
- il PRAC ha considerato che le misure di minimizzazione dei rischi discusse durante la valutazione, inclusa la riduzione della durata del trattamento e l'indicazione ristretta, non siano sufficienti per ridurre il rischio di gravi reazioni cutanee,

alla luce dei timori sulla sicurezza in relazione alle gravi reazioni cutanee, potenzialmente fatali, e alla limitata efficacia di tetrazepam, il PRAC è giunto alla conclusione che, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti tetrazepam non è più da considerare favorevole.

Pertanto, in seguito ai provvedimenti ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali riportati nell'Allegato I.

Le condizioni per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio figurano nell'Allegato III.

## Posizione del CMDh

Il CMDh, dopo aver considerato la raccomandazione del PRAC datata 11 aprile 2013 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE e la spiegazione orale a cura di un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del 22 aprile 2013, ha raggiunto una posizione in merito alla sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti tetrazepam.

Le condizioni per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio figurano nell'Allegato III.