

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motivele suspendării autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice și motivele suspendării autorizațiilor de punere pe piață (vezi Anexa I)**

După analiza recomandării PRAC din data de 11 aprilie 2013 cu privire la medicamentele care conțin tetrazepam, CMDh a fost de acord cu această recomandare, astfel cum este redată mai jos:

### **Rezumat general al evaluării științifice PRAC pentru medicamentele care conțin tetrazepam**

Tetrazepamul este o benzodiazepină indicată în tratamentul contracturilor dureroase în reumatologie sau în tratamentul spasticității. Benzodiazepinele (BZP) facilitează acțiunea inhibitorie a acidului gamma-aminobutiric (GABA), ceea ce determină proprietăți sedative, hipnotice, anticonvulsivante și de relaxare musculară.

Medicamentele care conțin tetrazepam sunt autorizate în Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Franța, Germania, Letonia, Lituania, Luxemburg, Polonia, România, Slovacia și Spania (pentru lista medicamentelor care conțin tetrazepam autorizate în UE, vezi Anexa I).

La 20 decembrie 2012, Franța a informat Agenția Europeană pentru Medicamente, în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, cu privire la intenția sa de a revoca autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin tetrazepam, în urma evaluării datelor rezultate din activitățile de farmacovigilență.

Ca urmare a raportărilor unor noi reacții cutanate grave asociate cu utilizarea tetrazepamului, în noiembrie 2012, autoritatea națională competentă franceză a evaluat riscul cutanat asociat cu tetrazepamul pe baza rezultatelor unei anchete naționale de farmacovigilență. Această evaluare a farmacovigilenței a analizat reacțiile adverse cutanate la medicament (RAM) înregistrate în baza de date națională franceză privind farmacovigilența de la acordarea primelor autorizații de punere pe piață pentru tetrazepam în acest stat membru, în 1967. Această evaluare a evidențiat un risc cutanat crescut al tetrazepamului pe lângă RAM preconizate din rezultatele farmacologice ale benzodiazepinelor: jumătate dintre RAM raportate în asociere cu tetrazepamul au fost de origine cutanată, iar dintre cele 648 de cazuri grave raportate, 305 cazuri au fost raportate în cadrul clasei „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe: 33 de cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ), 33 de cazuri de necroliză epidermică toxică (NET), 59 de cazuri de eritem polimorf (EP) și 15 cazuri de reacții la medicament (sau erupții cutanate) asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), 11 cazuri având rezultat letal.

PRAC a analizat datele disponibile, inclusiv datele obținute din ancheta de farmacovigilență franceză, datele furnizate de alte state membre, observațiile părților interesate și datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și datele publicate.

### **Siguranță**

În timpul anchetei naționale de farmacovigilență derulate în Franța, a fost realizată o analiză a cazurilor cutanate raportate în baza de date națională privind farmacovigilența de la autorizarea inițială de punere pe piață până la 30 iunie 2012.

La data de 30 iunie 2012, în baza de date națională franceză au fost înregistrate 2 382 de cazuri asociate cu tetrazepam. Dintre acestea, 1 617 au avut un cod OMS „suspiciune” sau „interacțiune”. După ce a fost exclusă o înregistrare dublă, au fost analizate 1 616 cazuri. În cadrul acestor 1 616 cazuri, 805 (49,80%) RAM au implicat clasa „afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe; dintre acestea, 305 (37,9%) au fost cazuri grave, inclusiv cazuri care au pus viața în pericol și cazuri letale. Acestea au inclus 33 de cazuri de SSJ (inclusiv 1 caz letal), 33 de cazuri de sindrom Lyell (NET) (inclusiv 9 cazuri letale), 59 de cazuri de EP (inclusiv 1 caz letal), 15 cazuri de sindrom DRESS, 3 cazuri posibile de sindrom DRESS și 5 cazuri de pustuloză exantematoasă generalizată acută. Tetrazepamul a fost singurul medicament suspect sau a avut un scor al cauzalității mai mare decât cel al tratamentelor concomitente în 18 din 81 de cazuri de SSJ, NET sau DRESS.

Au fost raportate, de asemenea, cazuri de anafilaxie. În plus, pe lângă cazurile precedente, cu sau fără implicarea cel puțin a unui organ, au fost descrise 10 cazuri de angioedem, care au sugerat un mecanism de hipersensibilitate imediată, și 67 de cazuri de erupție medicamentoasă.

Multe dintre evenimentele adverse cutanate au fost maculo-papulare, însă uneori acestea au fost, de asemenea, erupții veziculoase, pustuloase, purpurice sau buloase. Acest lucru este un indiciu că reacțiile cutanate grave asociate cu tetrazepam sunt, probabil, legate de un mecanism de hipersensibilitate întârziată tip IV, așa cum indică rezultatele pozitive la teste epicutanate în 79 din 115 cazuri care au fost testate pentru alergie.

Astfel cum este menționat de către deținătorul autorizației de punere pe piață a medicamentului original în răspunsul scris la lista de întrebări a PRAC, în conformitate cu baza de date privind farmacovigilența a deținătorului autorizației de punere pe piață de la lansarea produsului în 1969 până la data de 31 mai 2012 (termenul de încheiere pentru primirea de informații corespunzătoare), au fost raportate 513 cazuri cutanate sau alergice distincte, referitoare la 748 de reacții, în asociere cu tetrazepam. Trezeci și opt (38) de cazuri au fost cazuri care nu au fost confirmate medical, iar 475 de cazuri au fost confirmate medical; dintre acestea, 180 de cazuri au fost raportate direct companiei, 245 de cazuri au fost raportate de autoritățile de sănătate, iar 50 de cazuri au fost identificate în literatura științifică la nivel mondial. În general, reacțiile cutanate raportate cel mai frecvent sunt, în ordine descrescătoare, diferite tipuri de erupții cutanate fără nici o specificitate (162 de cazuri), prurit (94 de cazuri), eritem polimorf (48 de cazuri), urticarie (47 de cazuri), necroliză epidermică toxică (35 de cazuri), angioedem (34 de cazuri), sindrom Stevens-Johnson (31 de cazuri), eritem (28 de cazuri), erupție cutanată toxică (19 cazuri), exfolierea pielii (16 cazuri), dermatită buloasă, nespecificate (NS) (16 cazuri) și sindrom DRESS (7 cazuri).

O analiză specifică a celor mai relevante reacții adverse cutanate grave raportate de către deținătorul autorizației de punere pe piață în funcție de natura și gravitatea lor a fost făcută în răspunsul deținătorului autorizației de punere pe piață la lista de întrebări a PRAC. În general, mai mult de 40% din cazurile raportate sunt asociate afecțiunilor cutanate din clasificarea pe aparate, sisteme și organe; după tratamentul cu tetrazepam, au fost diagnosticate reacții adverse cutanate severe la medicament (RACS), cum sunt SSJ, NET, sindromul DRESS și EP, și au fost raportate 11 cazuri letale; în 8 cazuri, decesul a fost raportat ca rezultat al reacției cutanate, iar în 3 cazuri, acesta a fost legat de o reacție asociată. În mai multe cazuri au fost efectuate teste alergologice. În general, un procentaj estimat de 70%-80% din testele alergologice efectuate a fost pozitiv. În cele mai multe cazuri, relația de cauzalitate asociată tetrazepamului a fost raportată ca posibilă (86% din cazuri) și, în unele cazuri, ca probabilă (11% din cazuri).

PRAC a recunoscut că majoritatea cazurilor raportate a implicat utilizarea mai multor medicamente. Cu toate acestea, într-un număr mare de cazuri, cauza poate fi atribuită cu mare certitudine tetrazepamului. Acest lucru este confirmat de rezultatele testelor alergologice pentru care, într-o serie de cazuri, doar tetrazepamul avut rezultate pozitive. În plus, au fost raportate cazuri de reluare a tratamentului cu episoade noi de afecțiuni cutanate.

În ceea ce privește cazurile de SSJ/NET descrise de către deținătorul autorizației de punere pe piață, au fost raportate 65 de cazuri grave de SSJ/NET confirmate medical. Aceste cazuri au avut legătură cu 31 de cazuri de SSJ și 35 de cazuri de NET, inclusiv un caz în care s-au asociat ambele reacții. În 10 cazuri, diagnosticul a fost confirmat prin biopsie cutanată. La 14 pacienți, timpul până la debut a fost cuprins între 1 și 3 săptămâni, în timp ce 9 cazuri au fost raportate cu un timp mai scurt până la debut (<7 zile), inclusiv 6 cazuri cu un timp foarte scurt până la debut, cuprins între 1-3 zile. La aproape toate cazurile cu informații despre durata tratamentului cu tetrazepam, a fost observată o durată a tratamentului de până la o lună în cele mai multe cazuri; în 9 cazuri, durata a fost foarte scurtă (mai mică de 4 zile).

Literatura de specialitate publicată descrie, de asemenea, reacții adverse cutanate severe asociate cu tetrazepamul<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>. Evenimente adverse cutanate au fost prezentate și în răspunsurile

<sup>1</sup> Sanchez I et al. *Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam* (Sindromul Stevens-Johnson ca urmare a tratamentului cu tetrazepam). *Allergol Immunopathol* 1998; 26:55-57

<sup>2</sup> Camarasa JG et al. *Tetrazepam allergy detected by patch test* (Alergia la tetrazepam detectată prin test epicutanat). *Contact Dermatitis* (Dermatita de contact) 1990; 22:246

<sup>3</sup> Quinones D et al. *Photodermatitis from tetrazepam* (Fotodermatita ca urmare a tratamentului cu tetrazepam). *Contact Dermatitis* (Dermatita de contact) 1998; 39(2):84

<sup>4</sup> Bachmeyer C. *Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam* (Posibilă erupție cutanată indusă de medicament asociată cu eozinofilie și cu sindrom cu simptome sistemice legate de tetrazepam). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(7):887-8

<sup>5</sup> Cabreizo Ballesteros et al. *Erythema multiforme to tetrazepam* (Eritem polimorf indus de tetrazepam). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(3):205-6

primite de la alți deținători ai autorizațiilor de punere pe piață și în observațiile prezentate de părțile interesate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și-a prezentat opiniile cu privire la posibilul mecanism al reacțiilor cutanate induse de tetrazepam: o diferență structurală între tetrazepam și alte benzodiazepine (și anume, inelul ciclohexenil substituit al tetrazepamului) poate fi asociată cu diversele reacții de hipersensibilitate cutanată observate la tetrazepam. Potențialul de atac nucleofil propus în literatura de specialitate (de către Barbaud *et al*, 2009) este în concordanță cu mecanismul propus de analiza *in silico* și poate explica lipsa de reactivitate încrucișată raportată dintre tetrazepam și alte benzodiazepine la pacienții cu reacții de hipersensibilitate cutanată. Afinitatea tetrazepamului pentru piele ar putea explica localizarea reacției de hipersensibilitate.

PRAC a analizat măsuri de reducere la minimum a riscurilor pentru a reduce riscul de reacții adverse cutanate grave, inclusiv reducerea duratei de tratament la 6 zile și o indicație limitată. De asemenea, în cursul dezbaterilor au fost analizate măsuri adiționale de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi modificări suplimentare ale Informațiilor referitoare la produs (contraindicații, avertismente), materiale de comunicare (card de avertizare a pacientului, comunicare către profesioniștii din domeniul sănătății) și reducerea dimensiunii ambalajului.

Ținând seama de indicațiile tetrazepamului, PRAC a pus sub semnul întrebării eficacitatea unei reduceri a duratei tratamentului, având în vedere potențialul de utilizare repetată. În plus, PRAC a considerat că datele clinice care susțin beneficiul tratamentului cu durata de 6 zile nu au fost suficient de solide.

Având în vedere caracterul imprevizibil al acestui tip de reacții adverse, o indicație limitată nu ar fi o măsură eficace de reducere la minimum a riscurilor.

A fost discutată, de asemenea, opțiunea unui card de avertizare a pacientului, dar acest lucru nu a fost considerat eficace în prevenirea acestor tipuri de RACS.

După ce a evaluat toate măsurile propuse de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a ajuns la concluzia că, dat fiind riscul și caracterul imprevizibil al reacțiilor adverse cutanate grave asociate cu tetrazepam, măsurile propuse nu au fost suficiente pentru a reduce riscul la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a considerat că tetrazepamul, în comparație cu medicamentele din aceeași clasă farmacologică, este asociat cu un risc crescut de reacții adverse cutanate grave, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf și sindrom DRESS, care pot pune viața în pericol și pot fi letale.

## Eficacitate

Tetrazepamul este o benzodiazepină indicată, pe teritoriile statelor membre, în tratamentul contracturilor dureroase în reumatologie și în tratamentul sindroamelor spastice. Unele state membre permit ambele indicații.

De la acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru tetrazepam au fost publicate rezultate ale studiilor clinice cu utilizarea tetrazepamului în ambele indicații. În general, eficacitatea tetrazepamului în indicația contracturilor dureroase este susținută în principal de două studii clinice de dimensiuni reduse, de tip dublu-orb, controlate cu placebo (Arbus, 1987, și Salzmann, 1993), care au implicat un număr total de 70 de pacienți (50 de pacienți și, respectiv, 20 de pacienți). În aceste studii a fost dovedită doar o eficacitate limitată.

De asemenea, PRAC a remarcat faptul că orientările actuale nu se referă la utilizarea tetrazepamului în indicația de spasticitate.

---

<sup>6</sup> Delesalle F et al. *Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam* (Necroliză epidermică toxică produsă de tetrazepam). *International Journal of Dermatology* (Jurnalul internațional de dermatologie) 2006; 45(4):480

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

<sup>8</sup> Sanchez-Morillas L et al. *Systemic dermatitis due to tetrazepam* (Dermatita sistemică datorată tetrazepamului). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(5):404-406

<sup>9</sup> Blanco R et al. *Delayed hypersensitivity to tetrazepam* (Hipersensibilitate întârziată la tetrazepam). *Allergy* (Alergia) 1997; 52(11):1145-6

<sup>10</sup> Lagnoui R et al. *Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam* (Necroliză epidermică toxică letală asociată cu tetrazepamul). *Therapie* 2001; 56(2):187-96

<sup>11</sup> Thomas E et al. *Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetrazepam* (Pustuloză exantematoasă generalizată acută datorată tetrazepamului). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(2):119-122

De asemenea, eficacitatea tetrazepamului fost comparată cu cea a altor medicamente active, în studii controlate, de tip dublu-orb: aceste studii nu au arătat o diferență semnificativă statistic între grupurile din cele două indicații.

PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea, inclusiv datele care au devenit disponibile de la autorizarea inițială de punere pe piață, au demonstrat doar o eficacitate clinică foarte limitată a tetrazepamului în indicațiile aprobate ale acestuia.

## **Concluzie generală**

Pe baza celor de mai sus, PRAC a concluzionat că tetrazepamul este asociat cu motive de îngrijorare privind siguranța în legătură cu reacții cutanate grave, potențial letale, și că prezintă eficacitate clinică limitată.

PRAC a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor discutate în cursul evaluării, inclusiv reducerea duratei tratamentului și indicația limitată, nu au fost suficiente pentru a reduce riscul.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin tetrazepam nu este favorabil.

## **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru produsele care conțin tetrazepam.
- PRAC a analizat toate datele disponibile pentru produsele care conțin tetrazepam în legătură cu riscul de reacții adverse cutanate. Acestea au inclus date din partea statelor membre și date din literatura de specialitate publicată, care au devenit disponibile de la autorizările inițiale de punere pe piață, precum și răspunsurile deținătorului autorizației de punere pe piață și observațiile prezentate de părțile interesate.
- PRAC a remarcat că au fost raportate reacții adverse cutanate grave în asociere cu tetrazepamul, inclusiv cazuri letale.
- după ce a analizat datele disponibile, PRAC a considerat că tetrazepamul, în comparație cu medicamentele din aceeași clasă farmacologică, este asociat cu un risc crescut de reacții adverse cutanate grave, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf și reacții adverse induse de medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) care pot pune viața în pericol și pot fi letale.
- PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea, inclusiv datele care au devenit disponibile de la autorizarea inițială de punere pe piață, au prezentat doar o eficacitate clinică foarte limitată a tetrazepamului în indicațiile aprobate ale acestuia.
- PRAC a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor discutate în cursul evaluării, inclusiv reducerea duratei tratamentului și indicația limitată, nu au fost suficiente pentru a reduce riscul de reacții cutanate grave.

Având în vedere motivele de îngrijorare privind siguranța în legătură cu reacțiile cutanate grave, potențial letale, și eficacitatea limitată a tetrazepamului, PRAC a concluzionat că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin tetrazepam nu mai este considerat favorabil.

Prin urmare, în temeiul dispozițiilor articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I.

Condițiile pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață sunt prevăzute în Anexa III.

### **Poziția CMDh**

Luând în considerare recomandarea PRAC din data de 11 aprilie 2013, în conformitate cu articolul 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, și explicațiile orale din 22 aprilie 2013 la care a participat un deținător al autorizației de punere pe piață, CMDh a adoptat o poziție privind suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin tetrazepam.

Condițiile pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață sunt prevăzute în Anexa III.