

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización (ver Anexo I)

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 11 de abril de 2013 relativa a los medicamentos que contienen tetrazepam, está de acuerdo con ella en los términos siguientes:

Resumen general de la evaluación científica de medicamentos que contienen tetrazepam realizada por el PRAC

El tetrazepam es una benzodiazepina indicada para las contracturas dolorosas en reumatología o espasticidad. Las benzodiazepinas (BZP) facilitan la actividad inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que le confiere propiedades sedantes, hipnóticas, anticonvulsivantes y relajantes de la musculatura.

Los medicamentos que contienen tetrazepam están autorizados en Austria, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Francia, Alemania, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Polonia, Rumanía, Eslovaquia y España (ver Anexo I para consultar la lista de los medicamentos que contienen tetrazepam autorizados en la UE).

El 20 de diciembre de 2012, Francia informó a la Agencia Europea de Medicamentos, de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, de que estaban considerando revocar las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen tetrazepam tras la evaluación de los datos obtenidos en actividades de farmacovigilancia.

En noviembre de 2012, tras la notificación de reacciones cutáneas graves con el uso de tetrazepam, la Autoridad nacional francesa competente revisó el riesgo de reacciones cutáneas asociado a tetrazepam según los resultados de un estudio nacional sobre farmacovigilancia. Se realizó una revisión de los datos de farmacovigilancia para reacciones adversas (RA) cutáneas registradas en la base de datos nacional francesa de farmacovigilancia desde la concesión de las primeras autorizaciones de comercialización de tetrazepam en 1967 en ese Estado miembro. Esta evaluación subrayó la existencia de un mayor riesgo de reacciones cutáneas con tetrazepam además de las ya previstas de las benzodiazepinas: la mitad de las RA notificadas con tetrazepam fueron cutáneas y, de los 648 casos graves notificados, 305 fueron notificados según el sistema de clasificación por órganos y sistemas (SOC) como "Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos": se detectaron 33 casos de síndrome de Stevens - Johnson (SSJ), 33 de necrólisis epidérmica tóxica (NET), 59 de eritema multiforme (EM) y 15 casos de reacción farmacológica (o exantema) con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) con un desenlace mortal en 11 de ellos.

El PRAC consideró los datos disponibles, entre otros los datos del estudio de farmacovigilancia francés, los datos aportados por otros Estados miembros, por las partes interesadas y por los TAC, además de los datos publicados.

Seguridad

Durante el estudio de farmacovigilancia francés, se realizó un análisis de los casos cutáneos notificados en la base de datos de farmacovigilancia nacional desde la autorización de comercialización inicial hasta el 30 de junio de 2012.

En esta última fecha, había 2382 casos registrados en la base de datos nacional francesa sobre tetrazepam. De estos, 1617 con un código OMS de "sospecha" o "interacción". Tras excluir una notificación duplicada, se consideraron 1616 casos para el análisis, de los cuales 805 (49,80 %) RA pertenecían a la SOC "trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos", 305 (37,9%) de ellos eran casos graves, incluso potencialmente mortales y mortales. Entre ellos, se encontraron 33 casos de SSJ (incluido 1 caso mortal), 33 casos de síndrome de Lyell (NET) (incluidos 9 casos mortales), 59 casos de EM (incluido 1 caso mortal), 15 casos de síndrome de DRESS, 3 posibles casos de síndrome de DRESS y 5 casos de pustulosis exantematosa generalizada aguda. El tetrazepam fue el único fármaco sospechoso o con una puntuación de relación causal superior a la de los tratamientos concomitantes en 18 de 81 casos de SSJ, NET o DRESS.

También se notificaron casos de anafilaxia. Además, se describieron 10 casos de angioedema por un mecanismo de hipersensibilidad inmediato y 67 casos de erupción farmacológica, además de los casos anteriores, con o sin afectación de al menos un órgano.

Muchos de los acontecimientos adversos cutáneos fueron maculopapulares, pero también vesiculares, pustulares, purpúricos o bullosos, lo que indica que es probable que las reacciones cutáneas graves con tetrazepam estén relacionadas con un mecanismo de hipersensibilidad retardada de tipo IV, como confirma el hecho de que 79 de 115 casos en los que se realizaron pruebas de parche fueron positivos.

Según afirmó el titular de la autorización de comercialización del medicamento original en su respuesta por escrito a la lista de preguntas del PRAC, en la base de datos de farmacovigilancia del TAC desde el lanzamiento del producto en 1969 hasta el 31 de mayo de 2012 (fecha de bloqueo de datos) figuraban 513 casos claros de reacciones cutáneas o alérgicas de las 748 reacciones notificadas con tetrazepam. Treinta y ocho (38) de los casos no habían sido confirmados médicamente y 475 sí; entre ellos, 180 casos habían sido notificados directamente a la empresa, 245 casos habían sido notificados por las autoridades sanitarias y 50 casos se identificaron en la bibliografía científica internacional. Globalmente, las reacciones cutáneas notificadas con mayor frecuencia, en orden decreciente, son diversos tipos de exantemas sin especificar (162 casos), prurito (94 casos), eritema multiforme (48 casos), urticaria (47 casos), necrólisis epidérmica tóxica (35 casos), angioedema (34 casos), síndrome de Stevens - Johnson (31 casos), eritema (28 casos), erupción cutánea tóxica (19 casos), exfoliación cutánea (16 casos), dermatitis bullosa, sin otra indicación (NOS) (16 casos) y síndrome de DRESS (7 casos).

El TAC, en su respuesta a la lista de preguntas del PRAC, realizó un análisis específico de las reacciones adversas cutáneas graves notificadas por el TAC en cuanto a su naturaleza y gravedad. Globalmente, más del 40% de los casos notificados estaban relacionados con la SOC trastorno cutáneo; se diagnosticaron reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como SSJ, NET, síndrome de DRESS y EM después del tratamiento con tetrazepam y 11 casos mortales; 8 casos, se notificaron como debidos a la reacción cutánea y 3 casos, se debieron a una reacción asociada. Se realizaron pruebas de alergia en varios casos. Globalmente, se estimó que el 70%-80% de las pruebas de alergia realizadas fueron positivas. En la mayoría de los casos, la relación causal de tetrazepam se notificó como posible (86% de los casos) y en algunos casos como probable (11% de los casos).

El PRAC reconoció que, en la mayoría de los casos notificados, se habían utilizado varios medicamentos. Sin embargo, la causalidad es altamente imputable a tetrazepam en un elevado número de casos. Esto ha sido confirmado por los resultados de las pruebas de alergia en las que, en varios casos, solo tetrazepam daba resultados positivos. Además, se notificaron casos de nuevos episodios de aparición de trastornos cutáneos al volver a introducir el medicamento.

En lo que respecta a los casos de SSJ/NET descritos por el TAC, se notificaron 65 casos graves médicamente confirmados de SSJ/NET. Estos casos se referían a 31 casos de SSJ y 35 casos de NET, incluido un caso con ambas reacciones. En 10 casos, el diagnóstico fue confirmado mediante biopsia cutánea. El tiempo hasta el inicio osciló entre 1 y 3 semanas en 14 pacientes, mientras que en 9 casos el tiempo notificado hasta el inicio fue menor (< 7 días) incluidos 6 casos con un tiempo muy breve hasta el inicio de entre 1 y 3 días. En casi todos los casos con información sobre la duración del tratamiento con tetrazepam, se observó una duración de hasta un mes de tratamiento en la mayoría de los casos; en 9 casos, la duración fue muy breve (menos de 4 días).

También se han descrito reacciones adversas cutáneas graves con tetrazepam en la bibliografía publicada^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Además se presentaron acontecimientos adversos cutáneos en las respuestas de otros TAC y en las aportaciones de las partes interesadas.

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 la. 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

El TAC presentó sus opiniones sobre el posible mecanismo de las reacciones cutáneas inducidas por tetrazepam: la diferencia estructural entre el tetrazepam y otras benzodiazepinas (es decir, el anillo ciclohexenilo sustituido del tetrazepam) puede asociarse a las diversas reacciones cutáneas de hipersensibilidad observadas con tetrazepam. El posible ataque nucleofílico propuesto en la bibliografía (por *Barbaud et al, 2009*) es coherente con el mecanismo propuesto en el análisis por simulación informática y puede explicar la falta de reactividad cruzada notificada entre tetrazepam y otras benzodiazepinas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad cutánea. La afinidad de tetrazepam por la piel podría explicar la localización de la reacción de hipersensibilidad.

El PRAC consideró medidas de minimización de riesgos, como la reducción de la duración del tratamiento a 6 días y una indicación restringida, para mitigar el riesgo de reacciones adversas cutáneas. Durante el debate también se consideraron otras medidas de minimización de riesgos como otras modificaciones de la información sobre el producto (contraindicaciones, advertencias), material informativo (tarjeta de alerta para el paciente, comunicación a los profesionales sanitarios) y reducción del tamaño del envase.

Teniendo en cuenta las indicaciones de tetrazepam, el PRAC cuestionó la eficacia de la reducción de la duración del tratamiento teniendo en cuenta el posible uso repetido. Además, el PRAC consideró que los datos clínicos que apoyaban el beneficio del tratamiento de 6 días de duración eran insuficientemente sólidos.

En vista de lo impredecible de este tipo de reacciones adversas, una indicación restrictiva no sería una medida de minimización de riesgos eficaz.

También se analizó la opción de una tarjeta de alerta para el paciente, pero no se consideró eficaz para prevenir estos tipos de SCAR.

Habiendo evaluado todas las medidas de minimización de riesgos propuestas, el PRAC concluyó que, considerando el riesgo y lo impredecible de las reacciones cutáneas adversas graves con tetrazepam, las medidas propuestas no eran suficientes para reducir el riesgo a un nivel clínicamente aceptable.

En vista de lo anterior, el PRAC consideró que tetrazepam, comparado con los medicamentos de la misma clase farmacológica, se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y síndrome de DRESS que pueden ser potencialmente mortales y mortales.

Eficacia

El tetrazepam es una benzodiazepina indicada para las contracturas dolorosas en reumatología y en síndromes espásticos en todos los Estados miembros. En algunos Estados miembros existen las dos indicaciones.

Se han publicado los resultados de estudios clínicos que usaron tetrazepam en ambas indicaciones desde las autorizaciones de comercialización de tetrazepam. Globalmente, la eficacia de tetrazepam en la indicación de contracturas dolorosas se fundamenta principalmente en dos ensayos clínicos pequeños, a doble ciego y controlados con placebo (*Arbus 1987* y *Salzmann 1993*) con 70 pacientes en total (50 pacientes y 20 pacientes respectivamente). En estos estudios, únicamente se demostró una eficacia limitada.

El PRAC también indicó que las actuales directrices no incluyen el uso de tetrazepam en la indicación de espasticidad.

La eficacia de tetrazepam también se comparó con la de otros medicamentos activos en estudios controlados a doble ciego: estos estudios no demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en ambas indicaciones.

El PRAC consideró que los datos disponibles sobre eficacia, que incluyen los datos obtenidos desde la autorización de comercialización inicial, demuestran que tetrazepam tiene una eficacia clínica muy limitada en sus indicaciones autorizadas.

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 epidemal 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

Conclusión general

Basándose en lo anterior, el PRAC concluyó que tetrazepam se asocia a reservas sobre seguridad relativas a reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y demuestra una eficacia clínica limitada.

El PRAC consideró que las medidas de minimización de riesgos que se debatieron durante la evaluación, como la reducción de la duración del tratamiento y restringir la indicación, no eran suficientes para reducir el riesgo.

El PRAC por tanto concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen tetrazepam no es favorable.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que:

- el PRAC consideró el procedimiento conforme al Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, para los productos que contienen tetrazepam.
- el PRAC consideró la totalidad de los datos disponibles para los productos que contienen tetrazepam en relación al riesgo de reacciones adversas cutáneas, incluidos datos de los Estados miembros y datos de la bibliografía publicada disponibles desde las autorizaciones de comercialización iniciales, además de las respuestas de los TAC y las aportaciones de las partes interesadas.
- el PRAC indicó que se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con tetrazepam, incluso casos mortales.
- el PRAC consideró, después de revisar los datos disponibles, que tetrazepam, comparado con los medicamentos de la misma clase farmacológica, se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos que pueden ser potencialmente mortales y mortales.
- el PRAC consideró que los datos disponibles sobre eficacia, que incluyen los datos desde la autorización de comercialización inicial, demuestran que tetrazepam tiene una eficacia clínica muy limitada en sus indicaciones autorizadas.
- el PRAC consideró que las medidas de minimización de riesgos que se debatieron durante la evaluación, como la reducción de la duración del tratamiento y restringir la indicación, no eran suficientes para reducir el riesgo de reacciones cutáneas graves.

En vista de las reservas sobre seguridad relativas a las reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales, y a la eficacia limitada de tetrazepam, el PRAC concluyó que, de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen tetrazepam ya no se considera favorable.

Por tanto, de conformidad con el Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos incluidos en el Anexo I.

Las condiciones para el levantamiento de la suspensión de las autorizaciones de comercialización se describen en el Anexo III.

Posición del CMDh

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 11 de abril de 2013 de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE y la explicación oral a la que acudió un titular de la autorización de comercialización el 22 de abril de

2013, alcanzó una posición sobre la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen tetrazepam.

Las condiciones para el levantamiento de la suspensión de la autorizaciones de comercialización se describen en el Anexo III.