

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused (vt I lisa)

Pärast tutvumist ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 11. aprilli 2013. aasta soovitusega tetrasepaami sisaldavate ravimite kohta nõustub inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste töörühm selles esitatud soovitusel, mille kokkuvõte on allpool.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte tetrasepaami sisaldavate ravimite kohta

Tetrasepaam on bensodiasepiin, mis on näidustatud reumaatiliste haigustega kaasnevate valulike kontraktuuride või lihaste spastilisuse korral. Bensodiasepiinid tugevdavad gamma-aminovõihappe (GABA) inhibeerivat toimet, mistõttu on nendel ravimitel sedatiivsed, hüpnootilised, krambivastased ja lihaseid lõõgastavad toimed.

Tetrasepaami sisaldavad ravimid on saanud müügiloo Austrias, Belgias, Bulgaarias, Hispaanias, Leedus, Luksemburgis, Lätis, Poolas, Prantsusmaal, Rumeenias, Saksamaal, Slovakkias ja Tšehhi Vabariigis (loetelu tetrasepaami sisaldavatest ravimitest, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloo, on I lisas).

20. detsembril 2012 teavitas Prantsusmaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohaselt Euroopa Raviametit oma kavatsusest tühistada ravimiohutusalase tegevuse käigus saadud andmete hindamise järel tetrasepaami sisaldavate ravimite müügiload.

Pärast uute teadete saamist rasketest nahareaktsioonidest tetrasepaami kasutamisel vaatas Prantsusmaa pädev asutus novembris 2012 riikliku ravimiohutusuuringu tulemustest lähtuvalt üle tetrasepaami kasutamisega seotud nahareaktsioonide riski. Ravimiohutusuuring hõlmas nahaga seotud kõrvaltoimeid, mis olid registreeritud Prantsusmaa riiklikus ravimiohutuse andmebaasis alates tetrasepaamile esmase müügiloo andmisest selles ELi liikmesriigis 1967. aastal. Hindamine viitas suuremale nahareaktsioonide riskile tetrasepaami kasutamisel lisaks bensodiasepiinide farmakoloogilistest toimetest tulenevatele oodatavatele kõrvaltoimetele: pooled tetrasepaamiga seoses teatatud kõrvaltoimed olid seotud nahareaktsioonidega ning 648 rasket teatatud kõrvaltoimest olid 305 juhtu klassifitseeritud organsüsteemi klassi „naha ja nahaaluskoe kahjustused“. Neist 33 juhul oli tegemist Stevensi-Johnsoni sündroomiga (SJS), 33 juhul epidermise toksilise nekrolüüsiga (TEN), 59 juhul multiformse erüteemiga (EM) ja 15 juhul DRESSi sündroomiga (ravimireaktsioon (või lööve) koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega), kusjuures 11 juhtu lõppes surmaga.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee tutvus olemasolevate andmetega, sh Prantsusmaa ravimiohutusuuringu andmete, teiste liikmesriikide esitatud andmete, kõigi huvirühmade ja müügiloo hoidjate esitatud andmete ning kirjanduses avaldatud andmetega.

Ohutus

Prantsusmaa riikliku ravimiohutusuuringu raames analüüsiti kõiki riiklikus ravimiohutuse andmebaasis registreeritud nahareaktsioone, millest oli teatatud esmase müügiloo andmisest kuni 30. juunini 2012.

Seisuga 30. juuni 2012 oli Prantsusmaa riiklikus ravimiohutuse andmebaasis registreeritud 2382 tetrasepaamiga seotud kõrvaltoime juhtu. Neist 1617-l oli Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) kood „kahtlustatav“ või „koostoime“. Pärast ühe topeltteatise kõrvaldamist võeti analüüsimiseks 1616 juhtu. 1616 juhust 805 (49,80%) kõrvaltoimet olid seotud organsüsteemi klassiga „naha ja nahaaluskoe kahjustused“, millest omakorda 305 (37,9%) olid raskete kõrvaltoimete, sh eluohtlike ja surmaga lõppenud kõrvaltoimete juhud. Viimaste hulka kuulus 33 SJSi juhtu (sh 1 surmaga lõppenud juht), 33 Lyelli sündroomi (TEN) juhtu (sh 9 surmaga lõppenud juhtu), 59 EMI juhtu (sh 1 surmaga lõppenud juht), 15 DRESSi sündroomi juhtu, 3 võimaliku DRESSi sündroomi juhtu ja 5 akuutse generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtu. Võrreldes teiste samal ajal kasutatud ravimitega oli tetrasepaam ainus kahtlustatav või suurema põhjuslikkuse punktisummaga ravim 18 juhul 81st SJSi, TENi või DRESSi sündroomi juhust.

Samuti on teatatud anafülaksia juhtudest. Lisaks kirjeldati veel 10 angioödeemi juhtu, mille põhjuseks oli vahetu ülitundlikkusmehhanism, ja 67 ravimilööbe juhtu, kusjuures mõlemaga kaasnes või ei kaasnenud vähemalt ühe organi kahjustus.

Paljud nahareaktsioonid olid makulopapuloossed, aga esines ka vesikuloosseid, pustuloosseid, purpurilisi ja villilisi reaktsioone. See näitab, et tetrasepaamiga seotud rasked nahareaktsioonid on tõenäoliselt seotud IV tüüpi hilise ülitundlikkusmehhanismiga, mida kinnitab positiivne nahatest 79 juhul 115st, kui tehti allergiatest.

Tetrasepaami originaalravimi müügiloa hoidja poolt ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele esitatud kirjjaliku vastuse alusel oli müügiloa hoidja ravimiohutuse andmebaasis alates tetrasepaami turuletoomisest 1969. aastal kuni 31. maini 2012 (andmete esitamise tähtpäev) registreeritud 513 nahaga seotud või allergilise kõrvaltoime juhtu, milles kokku oli kirjeldatud 748 reaktsiooni. 38 juhtu olid meditsiiniliselt kinnitamata ja 475 juhtu olid meditsiiniliselt kinnitatud. Neist 180 juhust oli teatatud otse ravimifirmale, 245 juhust ravimiametitele ja 50 juhtu leiti maailma teaduskirjandusest. Kokkuvõttes olid kõige sagedamini teatatud nahareaktsioonid esinemissageduse vähenemise järjekorras ilma ühiste tunnusojoonteta erinevat tüüpi lööbed (162 juhtu), nahasügelus (94 juhtu), multiformne erüteem (48 juhtu), urtikaaria (47 juhtu), epidermise toksiline nekrolüüs (35 juhtu), angioödeem (34 juhtu), Stevensi-Johnsoni sündroom (31 juhtu), erüteem (28 juhtu), toksiline nahalööve (19 juhtu), naha eksfoliatsioon (16 juhtu), täpsustamata villiline dermatiit (16 juhtu) ja DRESSi sündroom (7 juhtu).

Müügiloa hoidja esitas oma vastuses ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee küsimustele ka müügiloa hoidja teatatud tetrasepaami olulisemate raskete kõrvaltoimete iseloomu ja raskusastme spetsiifilise analüüsi. Üldkokkuvõttes olid üle 40% teatatud juhtudest seotud nahakahjustuste organsüsteemi klassiga, samuti oli tetrasepaami kasutamisel diagnoositud raskeid nahaga seotud ravimreaktsioone (SCARs), nagu SJSi, TENi, DRESSi sündroom ja EM, millest 11 juhtu lõppes surmaga (8 juhul otseselt nahareaktsiooni tõttu ja 3 juhul nahareaktsiooniga seotud reaktsiooni tõttu). Mitmel juhul tehti ka allergiatestid. Kokkuvõttes oli hinnanguliselt 70–80% tehtud allergiatestidest positiivsed. Enamikul teatatud juhtudest oli põhjuslik seos tetrasepaamiga hinnatud võimalikuks (86% juhtudest) ja mõnel juhul ka tõenäoliseks (11% juhtudest).

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee pidas vajalikuks märkida, et enamikul teatatud juhtudest oli tegemist mitme ravimi samaaegse kasutamisega. Samas oli väga paljudel juhtudel alust pidada põhjuseks just tetrasepaami. Seda kinnitavad allergiatestide tulemused, kus paljudel juhtudel saadi positiivne vastus üksnes tetrasepaamile. Lisaks oli teatatud uue nahareaktsiooni tekkest tetrasepaami taaskasutamisel.

Mis puudutab müügiloa hoidja kirjeldatud SJSi/TENi juhte, siis 65 juhul oli tegemist meditsiiniliselt kinnitatud tõsiste SJSi/TENi juhtudega. Neist 31 juhul oli tegemist SJSi ja 35 juhul TENiga, kusjuures ühel juhul esinesid mõlemad reaktsioonid korraga. Kümnel juhul kinnitas diagnoosi naha biopsiauring. 14 patsiendil oli reaktsiooni tekkimise aeg 1–3 nädalat alates ravimi kasutamise alustamisest, samas kui 9 juhul tekkis reaktsioon pärast lühemat kasutamist (< 7 päeva), sh 6 juhtu, mille korral aeg reaktsiooni tekkimiseni oli väga lühike (1–3 päeva). Praktiliselt kõigil juhtudel, mille puhul oli teada tetrasepaamravi kestus, oli see kuni 1 kuu, ja 9 juhul oli ravi kestus väga lühiaegne (alla 4 päeva).

Raskeid nahareaktsioone tetrasepaami kasutamisel on kirjeldatud ka avaldatud kirjanduses^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. Nahaga seotud kõrvalnähtudest teatasid oma vastustes ka teised müügiloa hoidjad ja huvirühmad.

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.

Müügiloa hoidja esitas oma arvamuse tetrasepaami põhjustatavate nahareaktsioonide võimaliku tekkemehhanismi kohta: tetrasepaami kasutamisel täheldatud erinevad nahareaktsioonid võivad olla seotud tetrasepaami ja teiste bensodiasepiinide struktuurilise erinevusega (st tetrasepaami asendatud tsükloheksenüülringiga). Kirjanduses väljapakutud nukleofiilse ründe võimalus (Barbaud jt 2009) on kooskõlas mehhanismiga, mis pakuti välja *in silico* analüüsi alusel. See võib selgitada naha ülilitundlikkusreaktsioonidega patsientidel täheldatud ristreaktiivsuse puudumist tetrasepaami ja teiste bensodiasepiinide vahel. Tetrasepaami afiinsus naha suhtes võib selgitada ülilitundlikkusreaktsioonide lokaliseerumist nahas.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas raskete nahareaktsioonide riski vähendamiseks erinevaid riskivähendamise meetmeid, sh ravi kestuse lühendamist 6 päevale ja tetrasepaami näidustuste piiramist. Peale nende arutati veel teisi riskivähendusmeetmeid, nagu muudatuste lisamine ravimiteabesse (vastunäidustused, hoiatused), erinevad teabeedastusmaterjalid (patsiendi hoiatuskaart, tervishoiutöötajate teatis) ja pakendi suuruse vähendamine.

Võttes arvesse tetrasepaami kasutamise näidustusi, oli ravi kestuse lühendamise efektiivsus nõuandekomitee arvates küsitav, sest ravimit võib kasutada korduvalt. Peale selle ei olnud kliinilised andmed, mis toetavad 6-päevasesest kasutamisest saadavat kasu, nõuandekomitee arvates piisavalt usaldusväärsed.

Arvestades kirjeldatud tüüpi kõrvaltoimete tekke prognoosimatust, ei oleks näidustuste piiramine ilmselt efektiivne riskivähendusmeede.

Arutati ka patsiendi hoiatuskaardi kasutamise võimalust, aga seda ei peetud antud tüüpi raskete nahaga seotud ravimreaktsioonide ärahoidmisel efektiivseks.

Olles arutanud kõiki väljapakutud riskivähendusmeetmeid, otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et arvestades raskete nahareaktsioonide riski tetrasepaami kasutamisel ja nende prognoosimatust, ei ole väljapakutud meetmed piisavad, et vähendada riski kliiniliselt vastuvõetavale tasemele.

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas nõuandekomitee, et teiste samasse farmakoloogilisse klassi kuuluvate ravimitega võrreldes on tetrasepaam seotud raskete nahareaktsioonide, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi, epidermise toksilise nekrolüüsi, multiformse erüteemi ja DRESSi sündroomi suurema tekkeriskiga ning need seisundid võivad olla eluohtlikud või isegi surmavad.

Efektiivsus

Tetrasepaam on bensodiasepiin, mis on Euroopa Liidu liikmesriikides näidustatud reumaatiliste haigustega kaasnevate valulike kontraktuuride või lihaste spastilisuse korral. Mõnes liikmesriigis on heaks kiidetud kasutamine mõlemal näidustusel.

Kliiniliste uuringute tulemused tetrasepaami kasutamise kohta mõlemal näidustusel avaldati pärast ravimi müügiloa andmist. Kokkuvõttes põhineb tetrasepaami efektiivsus valulike kontraktuuride näidustusel eelkõige kahel väikesemahulisel topeltpimedal platseebokontrolliga uuringul (Arbus 1987 ja Salzmann 1993), milles osales kokku 70 patsienti (vastavalt 50 patsienti ja 20 patsienti). Nimetatud uuringutes oli ravimi efektiivsus piiratud.

Nõuandekomitee märkis ka, et praegused ravijuhised ei maini tetrasepaami kasutamist spastilisuse näidustusel.

Kontrollitud topeltpimedates uuringutes võrreldi tetrasepaami efektiivsust ka teiste ravimitega: need uuringud ei näidanud kummalgi näidustusel statistiliselt olulist erinevust tetrasepaami ja teiste ravimite vahel.

Nõuandekomitee otsustas, et olemasolevad efektiivsusandmed, sh andmed, mis on avaldatud pärast esmase müügiloa andmist, näitavad üksnes tetrasepaami väga piiratud efektiivsust heakskiidetud näidustustel.

Üldine järeldus

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et tetrasepaami kasutamisega kaasnevad ohutusprobleemid raskete nahareaktsioonide näol, mis võivad lõppeda surmaga, ja et selle kliiniline efektiivsus on piiratud.

Nõuandekomitee leidis, et riskivähendusmeetmed, mida hindamisel arutati, sh ravi kestuse lühendamine ja näidustuse piiramine, ei ole riski vähendamiseks piisavad.

Seetõttu otsustas komitee, et tetrasepaami sisaldavate ravimite kasu ja riski suhe ei ole soodne.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et

- nõuandekomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohast esildist tetrasepaami sisaldavate ravimite kohta;
- nõuandekomitee tutvus kõigi olemasolevate andmetega nahareaktsioonide riski kohta tetrasepaami sisaldavate ravimite kasutamisel. Need hõlmasid liikmesriikide andmeid ja kirjanduse andmeid, mis avaldati pärast tetrasepaami esmaste müügilubade andmist, aga ka müügiloo hoidja vastuseid ja huvirühmade esitatud andmeid;
- nõuandekomitee märkis, et tetrasepaami kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh surmaga lõppenud juhtudest;
- nõuandekomitee otsustas pärast olemasolevate andmete ülevaatamist, et teiste samasse farmakoloogilisse klassi kuuluvate ravimitega võrreldes on tetrasepaam seotud raskete nahareaktsioonide, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi, epidermise toksilise nekrolüüsi, multiformse erüteemi ja DRESSi sündroomi (ravimreaktsioon (või lööve) koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) suurema tekkeriskiga ning et mainitud seisundid võivad olla eluohtlikud või isegi surmavad;
- nõuandekomitee otsustas, et olemasolevad efektiivsusandmed, sh andmed, mis avaldati pärast esmase müügiloo andmist, näitavad üksnes tetrasepaami väga piiratud efektiivsust heakskiidetud näidustustel;
- nõuandekomitee leidis, et riskivähendusmeetmed, mida hindamisel arutati, sh ravi kestuse lühendamine ja näidustuse piiramine, ei ole raskete nahareaktsioonide riski vähendamiseks piisavad.

Võttes arvesse ohutusprobleeme surmaga lõppeda võivate raskete nahareaktsioonide näol ja tetrasepaami piiratud efektiivsust, otsustas nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel, et tetrasepaami sisaldavate ravimite kasu ja riski suhe ei ole enam soodne.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i sätete alusel peatada kõigi I lisas loetletud ravimite müügiload.

Müügilubade peatamise tühistamise tingimused on III lisas.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste tööühma seisukoht

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 11. aprilli 2013. aasta soovitusi, mis põhineb direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigetel 1 ja 2, ning 22. aprillil 2013 aset leidnud suulist arutelu, milles osales ka müügiloo hoidja, jõudis tööühm seisukohale, et tetrasepaami sisaldavate ravimite müügiload tuleb peatada.

Müügilubade peatamise tühistamise tingimused on III lisas.