

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle (ks. liite I)

Tarkasteltuaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) 11. huhtikuuta 2013 antamaa suositusta tetratsepaamia sisältävistä lääkevalmisteista ihmislääkevalmisteiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) yhtyi seuraavaan suositukseen:

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista, joka koskee tetratsepaamia sisältäviä lääkevalmisteita

Tetratsepaami on bentsodiatsepiini, joka on tarkoitettu reumaan liittyvien kivulioiden kontraktuurien ja spastisuuden hoitoon. Bentsodiatsepiinit edistävät gamma-aminovoihapon (GABA) inhibitorista vaikutusta, mikä aiheuttaa sedatiivisia, hypnoottisia, kouristusta ehkäiseviä ja lihaksia rentouttavia vaikutuksia.

Tetratsepaamia sisältäviä lääkevalmisteita on hyväksytty Itävallassa, Belgiassa, Bulgariassa, Tšekissä, Ranskassa, Saksassa, Latviassa, Liettuassa, Luxemburgissa, Puolassa, Romaniassa, Slovakiassa ja Espanjassa (luettelo tetratsepaamia sisältävistä lääkevalmisteista, jotka on hyväksytty EU:ssa, ks. liite I).

Ranska ilmoitti 20. joulukuuta 2012 Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan i kohdan mukaisesti katsovansa lääkevalvontatietojen arvioinnin perusteella, että tetratsepaamia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat on peruutettava.

Kun tetratsepaamin käytön yhteydessä ilmoitettiin uusista vakavista ihoon liittyvistä haittavaikutuksista, Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen tarkasteli marraskuussa 2012 tetratsepaamiin liittyvää ihoriskiä kansallisen lääkevalvontatutkimuksen tulosten perusteella. Tämä lääketurvatoiminnan tarkastelu koski lääkkeen ihoon liittyviä haittavaikutuksia, jotka on rekisteröity Ranskan kansalliseen lääketurvatielokantaan sen jälkeen, kun tetratsepaamille myönnettiin ensimmäiset myyntiluvat kyseisessä jäsenvaltiossa vuonna 1967. Arvioinnissa korostui tetratsepaamin kohonnut ihoriski bentsodiatsepiinien farmakologisesti odotettujen haittavaikutusten lisäksi. Puolet tetratsepaamin ilmoitetuista haittavaikutuksista liittyi ihoon, ja 648:sta ilmoitetusta vakavasta tapauksesta 305 ilmoitettiin elinluokassa "iho ja ihoalainen kudokset": 33 tapausta Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), 33 toksista epidermaalista nekrolyysiä, 59 monimuotoista punavihoittumaa ja 15 lääkereaktiota (tai ihottumaa), joihin liittyi eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä) havaittiin, ja näistä 11 tapausta johti kuolemaan.

PRAC tarkasteli käytettävissä olevia tietoja, mukaan lukien Ranskan lääkevalvontatutkimus, muiden jäsenvaltioiden toimittamat tiedot, sidosryhmien ja myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot sekä julkaistut tiedot.

Turvallisuus

Ranskan lääkevalvontatutkimuksessa analysoitiin ihotapauksia, jotka oli ilmoitettu kansalliseen lääketurvatielokantaan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen ja 30. kesäkuuta 2012 välisenä aikana.

Ranskan kansalliseen lääketurvatielokantaan oli 30. kesäkuuta 2012 rekisteröity 2 382 tetratsepaamiin liittyvää tapausta. Näistä 1 617:n WHO-koodi oli "epäilty" tai "yhteisvaikutus". Kun yksi kahteen kertaan kirjattu tapaus oli poistettu, analyysiin sisällytettiin 1 616 tapausta. Näistä 1 616 tapauksesta 805 (49,80 %) haittavaikutusta liittyi elinluokkaan "iho ja ihoalainen kudokset", ja näistä 305 (37,9 %) oli vakavia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Tapauksista 33 oli Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) (mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus), 33 toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (yhdeksän kuolemaan johtanutta tapausta), 59 monimuotoista punavihoittumaa (yksi kuolemaan johtanut tapaus) ja 15 DRESS-oireyhtymää, 3 mahdollista DRESS-oireyhtymää ja 5 tapausta akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. SJS-, TEN- ja DRESS-tapauksia oli yhteensä 81, ja 18 tapauksessa tetratsepaami oli ainoa epäilty lääke tai sen syy-suhdepisteitys oli korkeampi kuin samanaikaisten hoitojen.

Myös anafylaksiaa ilmoitettiin. Edellä mainittujen tapausten lisäksi kuvattiin 10 angioedeematapausta, jotka käynnistivät välittömän yliherkkyyssmekanismin, ja 67 toistopunoittumaa, joihin ei liittynyt mitään elintä tai liittyi vähintään yksi elin.

Monet ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista olivat makulopapulaarisia, mutta toisinaan ne olivat myös vesikulaarisia, pustuloosisia, purppuraisia tai bulloosisia. Tämä viittaa siihen, että tetratsepaamin aiheuttamilla vakavilla ihoon liittyvillä haittavaikutuksilla on todennäköisesti yhteys tyyppin IV viivästyneeseen yliherkkyyssmekanismiin, ja tätä tuki se, että 115 tehdyssä lapputestissä saatiin 79 positiivista tulosta.

Kuten alkuperäisvalmisteen myyntiluvan haltija toteaa kirjallisessa vastauksessaan PRAC:n kysymysluetteloon, myyntiluvan haltijan lääketurvatielokannan mukaan valmisteen myynnin aloittamisen (1969) ja 31. toukokuuta 2012 (päättymisajankohta) välisenä aikana tetratsepaamiin liittyen ilmoitettiin 513 iho- tai allergista tapausta, joihin liittyi 748 reaktiota. Näistä 38:aa ei ollut vahvistettu lääketieteellisesti ja 475 oli vahvistettu lääketieteellisesti. Näistä 180 tapausta ilmoitettiin suoraan lääkeyhtiöön, 245 tapausta ilmoittivat terveysturvaviranomaiset ja 50 tapausta yksilöitiin eri puolilla maailmaa julkaistussa tieteellisessä kirjallisuudessa. Yleisimmin ilmoitetut ihoreaktiot olivat alenevassa järjestyksessä erilaiset tarkemmin määrittelemättömät ihottumat (162 tapausta), kutina (94 tapausta), monimuotoinen punavihoittuma (48 tapausta), nokkosihottuma (47 tapausta), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (35 tapausta), angioedeema (34 tapausta), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (31 tapausta), punoitus (28 tapausta), toksinen ihottuma (19 tapausta), ihon hilseily (16 tapausta), dermatitis bullosa, "ei määritelty" (NOS) (16 tapausta) ja DRESS-oireyhtymä (7 tapausta).

Vastauksessaan PRAC:n kysymysluetteloon myyntiluvan haltija analysoi ilmoittamiensa merkittävien vakavien ihoon liittyvien haittavaikutusten luonnetta ja vakavuutta. Yleisesti ottaen yli 40 prosenttia ilmoitetuista tapauksista liittyi elinluokkaan iho. Vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS-oireyhtymä ja monimuotoinen punavihoittuma, diagnosoitiin tetratsepaamihoidon yhteydessä, ja 11 kuolemaan johtanut tapausta ilmoitettiin. Kahdeksassa tapauksessa kuolema johtui ihoreaktiosta, ja kolmeen tapaukseen liittyi muu reaktio. Allergiatestejä tehtiin useissa tapauksissa. Arviolta 70–80 prosenttia tehdyistä allergiatesteistä oli positiivisia. Useimmissa tapauksissa syy-yhteys tetratsepaamiin oli ilmoituksen mukaan mahdollinen (86 % tapauksista) ja joissakin tapauksissa todennäköinen (11 % tapauksista).

PRAC totesi, että useimmissa ilmoitetuissa tapauksissa potilas käytti useita eri lääkevalmisteita. Siitä huolimatta hyvin useat tapaukset voidaan todennäköisesti lukea tetratsepaamin syyksi. Tämän vahvistavat allergiatestien tulokset, sillä useissa tapauksissa positiivinen tulos saatiin vain tetratsepaamin osalta. Lisäksi ilmoitettiin uusista ihosairauksista, kun altistus aloitettiin uudelleen.

Myyntiluvan haltija kuvaili Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joiden vakavista tapauksista tehtiin 65 lääketieteellisesti vahvistettua ilmoitusta. Tapauksista 31 liittyi Stevens-Johnsonin oireyhtymään, 35 toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin ja yksi tapaus kumpaankin reaktioon. Kymmenessä tapauksessa diagnoosi vahvistettiin ihobiopsialla. Aika reaktion alkamiseen oli 14 potilaalla 1–3 viikkoa ja lyhyempi (< 7 vrk) yhdeksässä tapauksessa, joista kuudessa aika oli hyvin lyhyt eli 1–3 päivää. Melkein kaikissa tapauksissa, joissa annettiin tieto tetratsepaamihoidon kestosta, hoidon kesto oli enintään yksi kuukausi. Yhdeksässä tapauksessa hoidon kesto oli hyvin lyhyt (alle 4 päivää).

Vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia tetratsepaamin yhteydessä on kuvailtu myös julkaistussa kirjallisuudessa^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. Ihoon liittyviä haittavaikutuksia käsiteltiin myös muiden myyntiluvan haltijoiden ja sidosryhmien toimittamissa vastauksissa.

Myyntiluvan haltija esitti näkemyksensä tetratsepaamin aiheuttamien ihoreaktioiden mahdollisesta syntymekanismista: tetratsepaamin ja muiden bentsodiatsepiinien rakenteellisella erolla (eli

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 Lagnouir 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

tetratsepaamin substituoidulla sykloheksenyylirenkaalla) voi olla yhteys tetratsepaamin käytön yhteydessä havaittuihin ihon yliherkkyysoireisiin. Kirjallisuudessa (*Barbaud et al, 2009*) ehdotettu mahdollinen nukleofiilinen hyökkäys on yhdenmukainen tietokoneanalyysissä ehdotetun mekanismin kanssa, ja se voi selittää ilmoitetun ristireaktiivisuuden puutteen tetratsepaamin ja muiden bentsodiatsepiinien välillä potilailla, joilla on ihon yliherkkyysoireita. Tetratsepaamin ihoaffiniteetti voi selittää yliherkkyysoireiden sijainnin.

PRAC tarkasteli toimenpiteitä, kuten hoidon keston lyhentämistä 6 vuorokauteen ja rajoitettua käyttöaihetta, joilla vakavien ihoon liittyvien haittavaikutusten riskiä voitaisiin pienentää. Käydyissä keskusteluissa käsiteltiin myös riskiä pienentäviä lisätoimia, kuten tuotetietojen (vasta-aiheiden ja varoitusten) muuttamista, tiedotusmateriaaleja (potilaskorttia ja terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävää kirjettä) sekä pakkauskoon pienentämistä.

Kun tetratsepaamin käyttöaiheet otetaan huomioon, PRAC kyseenalaisti hoidon lyhentämisen vaikutuksen, sillä toistuva käyttö on mahdollista. Lisäksi PRAC oli sitä mieltä, että hoidon 6 vuorokauden kestoja tukevat kliiniset tiedot eivät olleet riittävän vankkoja.

Koska tämäntyyppiset haittavaikutukset ovat ennalta arvaamattomia, rajattu käyttöaihe ei olisi tehokas riskiä pienentävä toimenpide.

Myös potilaskortista keskusteltiin, mutta sitä ei pidetty tehokkaana keinona ehkäistä tämäntyyppisiä vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia.

Arvioituaan kaikki ehdotetut riskiä pienentävät toimenpiteet PRAC tuli siihen tulokseen, että ehdotetut toimenpiteet eivät pienentäneet riskiä kliinisesti hyväksyttävälle tasolle tetratsepaamiin liittyvien vakavien ihohaittavaikutusten ennalta arvaamattomuuden ja riskin vuoksi.

Niinpä PRAC katsoi, että samaan farmakologiseen luokkaan kuuluviin lääkkeisiin verrattuna tetratsepaamiin liittyvä kasvanut riski vakavista ihoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä, monimuotoisesta punavihoitumasta ja DRESS-oireyhtymästä, jotka voivat olla hengenvaarallisia ja johtaa kuolemaan.

Teho

Tetratsepaami on jäsenvaltioissa käytettävä bentsodiatsepiini, joka on tarkoitettu reumaan liittyvän kivuliaiden kontraktuurien ja spastisten oireyhtymien hoitoon. Joissakin jäsenvaltioissa on hyväksytty kumpikin käyttöaihe.

Tetratsepaamin myyntilupien hyväksymisen jälkeen on julkaistu tuloksia kliinisistä tutkimuksista, jotka koskivat tetratsepaamin käyttöä kummassakin käyttöaiheessa. Tetratsepaamin tehoa kivuliaiden kontraktuurien hoidossa tukee lähinnä kaksi pientä kaksoissokkoutettua lumekontrolloitua kliinistä tutkimusta (*Arbus 1987* ja *Salzmann 1993*), joista ensimmäiseen osallistui 50 potilasta ja jälkimmäiseen 20, eli yhteensä 70 potilasta. Näissä tutkimuksissa osoitettiin vain rajallinen teho.

PRAC pani myös merkille, että nykyiset ohjeet eivät viittaa tetratsepaamin käyttöön spastisuuden hoidossa.

Tetratsepaamin tehoa verrattiin myös muihin vaikuttaviin lääkkeisiin kontrolloiduissa kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa ryhmien välillä ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa kummassakaan käyttöaiheessa.

PRAC katsoi, että käytettävissä olevat tehoa koskevat tiedot, mukaan lukien ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot, osoittivat tetratsepaamin kliinisen tehon olevan hyvin rajallinen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Johtopäätökset

Edellä mainittujen seikkojen perusteella PRAC katsoi, että tetratsepaamin turvallisuuteen liittyy vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia ihoreaktioita koskevia huolenaiheita ja että sen kliininen teho on rajallinen.

PRAC katsoi, että arvioinnin aikana käsitellyt riskiä pienentävät toimenpiteet, kuten hoidon keston lyhentäminen ja rajoitettu käyttöaihe, eivät pienentäneet riskiä riittävästi.

Siksi PRAC päätti, että tetratsepaamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

1. Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan i kohdan mukaisen menettelyn, joka koski tetratsepaamia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC tarkasteli kaikkia käytettävissä olevia tietoja tetratsepaamia sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä ihohaittavaikutuksista. Tarkastellut tiedot käsittivät jäsenvaltioiden toimittamat tiedot, ensimmäisten myyntilupien myöntämisen jälkeen julkaistut kirjallisuustiedot, myyntiluvan haltijan vastaukset sekä sidosryhmien toimittamat tiedot.
- PRAC pani merkille, että tetratsepaamin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista ihoon liittyvistä haittavaikutuksista, joista osa johti kuolemaan.
- PRAC katsoi tetratsepaamista saatavissa olevien tietojen perusteella, että samaan farmakologiseen luokkaan kuuluviin lääkkeisiin verrattuna tetratsepaamiin liittyy kasvanut riski vakavista ihoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä, monimuotoisesta punavihoittumasta ja DRESS-oireyhtymästä (lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), jotka voivat olla hengenvaarallisia ja johtaa kuolemaan.
- PRAC katsoi, että käytettävissä olevat tehoa koskevat tiedot, mukaan lukien ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot, osoittivat tetratsepaamin kliinisen tehon olevan hyvin rajallinen hyväksytyissä käyttöaiheissa.
- PRAC katsoi, että arvioinnin aikana käsitellyt riskiä pienentävät toimenpiteet, kuten hoidon keston lyhentäminen ja rajoitettu käyttöaihe, eivät pienentäneet vakavien ihoon liittyvien haittavaikutusten riskiä riittävästi.

Koska tetratsepaamin turvallisuuteen liittyy vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia ihoreaktioita koskevia huolenaiheita ja sen kliininen teho on rajallinen, PRAC päätti direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, että tetratsepaamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta ei voida enää pitää suotuisana.

Siksi PRAC suosittelee direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan i kohdan määräysten mukaisesti kaikkien liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskevat ehdot on esitetty lausunnon liitteessä III.

CMDh:n kanta

Tarkasteltuaan suositusta, jonka PRAC antoi 11. huhtikuuta 2013 direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, sekä suullista kuulemistä, johon myyntiluvan haltija osallistui 22. huhtikuuta 2013, CMDh teki päätöksen tetratsepaamia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamisesta.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskevat ehdot on esitetty lausunnon liitteessä III.