

## **II. melléklet**

**A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésére vonatkozó  
tudományos következtetések és indoklások**

## **A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésére vonatkozó tudományos következtetések és indoklások (lásd I. melléklet)**

A CMDh, a tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozó 2013. április 11-én kelt PRAC ajánlás mérlegelése után ezen ajánlással egyetért az alábbiak szerint:

### **A tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítmények PRAC által elvégzett tudományos értékelésének általános összefoglalója**

A tetrazepám reumatológiai probléma miatt kialakult fájdalmas kontraktúrák vagy a spaszticitás kezelésére javasolt benzodiazepin. A benzodiazepinek (BZP) a gamma-amino-vajsav (GABA) gátló aktivitását elősegítve szedatív, hipnotikus, görcsgátló és izomrelaxáns hatással rendelkeznek.

A tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítmények Ausztriában, Belgiumban, Bulgáriában, a Cseh Köztársaságban, Franciaországban, Németországban, Lettországon, Litvániában, Luxemburgban, Lengyelországban, Romániában, Szlovákiában és Spanyolországban engedélyezettek (az Európai Unióban engedélyezett tetrazepám-tartalmú gyógyszerkészítmények felsorolását lásd az I. mellékletben).

2012. december 20-án Franciaország arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint a tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyeinek visszavonását vették fontolóra, a farmakovigilanciái tevékenységekből származó adatok értékelésére való hivatkozással.

A tetrazepám alkalmazásával összefüggő új és súlyos bőrreakciókról érkezett bejelentéseket követően a francia nemzeti illetékes hatóság 2012 novemberében áttekintette a tetrazepámmal összefüggő bőrgyógyászati kockázatot az országos farmakovigilanciái vizsgálat eredményei alapján. Ezen farmakovigilanciái vizsgálat során a francia nemzeti farmakovigilanciái adatbázisban 1967 óta (azaz a tetrazepám ezen tagállamban kiadott első forgalomba hozatali engedélye óta) bekerült bőrgyógyászati gyógyszer-mellékhatásokat vizsgálták. Az értékelés arra mutatott rá, hogy a benzodiazepinekkel összefüggésben farmakológiailag várható gyógyszer-mellékhatások mellett a tetrazepám esetében fokozott a bőrreakciók kockázata: a tetrazepámmal összefüggésben bejelentett gyógyszer-mellékhatások fele bőrgyógyászati jellegű volt, és a 648 bejelentett súlyos eset közül 305 eset volt „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszerbe tartozó mellékhatás. 33 Stevens-Johnson-szindrómás (SJS), 33 toxikus epidermális nekrolízises (TEN), 59 erythema multiforme (EM) esetet és 15 eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (vagy kiütést) (DRESS szindróma) találtak, amelyek közül 11 eset halálos kimenetelű volt.

A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatokat, beleértve a francia farmakovigilanciái vizsgálatot, az egyéb tagállamok által benyújtott adatokat, az érintettek beadványait és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, valamint a publikált adatokat.

### **Biztonságosság**

A francia nemzeti farmakovigilanciái vizsgálat során az országos farmakovigilanciái adatbázisban az első forgalomba hozatali engedély kiadása és 2012. június 30. között bekerült bőrgyógyászati eseteket elemezték.

A 2012. június 30-ai állapot szerint a tetrazepámmal kapcsolatban 2382 esetet regisztráltak a francia nemzeti adatbázisban. Ezek közül 1617 esetben a WHO kód „gyanú” vagy „kölsönhatás” volt. Egy duplán regisztrált esetet kizártak, és így 1616 esetet vettek figyelembe az elemzés során. Az 1616 eset közül 805 (49,8%) érintette „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszert; a 805-ből 305 (37,9%) eset volt súlyos, beleértve az életveszélyes és halálos eseteket is. A 305 eset közül 33 SJS (beleértve 1 halálos esetet), 33 Lyell-szindróma (TEN) (beleértve 9 halálos esetet), 59 EM (beleértve 1 halálos esetet), 15 DRESS szindróma, 3 lehetséges DRESS szindróma és 5 akut generalizált exanthemás pustulosis volt. A 81 SJS, TEN vagy DRESS esetből 18-nál a tetrazepám volt az egyetlen gyanús hatóanyag, illetve az okozati pontszám magasabb volt, mint az egyidejűleg alkalmazott kezeléseké.

Anafilaxiás esetekről is beszámoltak. Ezen kívül, 10 azonnali túlérzékenységi reakciót kiváltó anigoödémás eset és 67 gyógyszer okozta kiütést írtak le az előző eseteken túl, legalább egy szerv érintettségével vagy anélkül.

A bőrgyógyászati nemkívánatos események maculopapularis jellegűek voltak, de időnként előfordultak vesicularis, pustularis, purpurás vagy bullosus esetek is. Ez annak a jele, hogy a tetrazepámmal előforduló súlyos bőrreakciók feltehetőleg IV. típusú késleltetett túlérzékenységi mechanizmussal függenek össze, amit alátámaszt a 79 pozitív tapasz-teszt eredmény a 115 esetből, ahol allergiavizsgálatot végeztek.

Az originális gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultja által a PRAC kérdéseire benyújtott írásos válaszban az szerepelt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által vezetett farmakovigilanciái adatbázisban a termék bevezetésétől, 1969-től egészen 2012. május 31-ig (az adatbázis lezárásnak időpontja) 513 bőrgyógyászati vagy egyértelmű allergiás esetről (összesen 748 reakcióról) számoltak be a tetrazepámmal összefüggésben. Harmincnegyzet (38) eset orvosilag nem igazolt eset volt, 475 eset pedig orvosilag igazolt volt; ezek közül 180 esetet közvetlenül a vállalat jelentett, 245 esetet az egészségügyi hatóságok jelentettek, 50 esetet pedig a nemzetközi tudományos szakirodalomban találtak. A leggyakrabban jelentett mellékhatások csökkenő sorrendben a következők: különböző típusú nem specifikus kiütések (162 eset), viszketés (94 eset), erythema multiforme (48 eset), csalánkiütés (47 eset), toxikus epidermális nekrolízis (35 eset), angioödéma (34 eset), Stevens-Johnson-szindróma (31 eset), erythema (28 eset), toxikus bőrkiütés (19 eset), bőrhámlás (16 eset), bullosus dermatitis, külön meg nem határozott (k.m.n.) (16 eset) és DRESS szindróma (7 eset).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által jelentett legjellemzőbb súlyos bőrgyógyászati mellékhatások természete és súlyossága tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja elemzést nyújtott be a PRAC kérdéseire adott válaszában. Minden összevéve a bejelentett eseteknek több mint 40%-a a bőr szervrendszer csoporttal volt összefüggésben; a tetrazepám-kezelés során gyógyszer okozta súlyos bőrreakciókat (SCAR), például SJS-t, TEN-t, DRESS szindrómát és EM-t diagnosztizáltak beleértve a bejelentett 11 halálos esetet is; 8 esetben a beszámoló szerint a halálozás a bőrreakció eredménye volt, 3 esetben pedig ez azzal összefüggő reakció eredménye. Több esetben végeztek allergiavizsgálatokat is. Mindent összevéve az allergiavizsgálatok mintegy 70-80%-a volt pozitív. Az esetek többségében a tetrazepámmal való ok-okozati összefüggést lehetségesnek (az esetek 86%-a) egyes esetekben valószínűnek (az esetek 11%-a) jelentették.

A PRAC tudomásul vette, hogy a bejelentett esetek többségében többféle gyógyszert alkalmaztak egyidejűleg. A tetrazepám azonban valószínűleg elég sok esetben jelentős szerepet játszott a pozitívítás kialakulásában. Ezt igazolják az allergiavizsgálatok eredményei is, amelyekben a csak tetrazepámot kapó betegeknél is több eset pozitív lett. Ezen kívül, beszámoltak olyan esetekről is, amikor a hatóanyaggal ismételt expozíció új bőrproblémát váltott ki.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által leírt SJS/TEN esetek tekintetében 65 orvosilag igazolt súlyos SJS/TEN esetet jelentettek. Ezek közül 31 SJS, 35 TEN volt, egy esetben pedig mindkét reakció jelentkezett. 10 esetben a diagnózist bőrbioopsziával is megerősítették. A tünetek jelentkezéséig eltelt idő 14 betegnél 1-3 hét volt, míg 9 esetben ennél rövidebb időről (kevesebb mint 7 nap) számoltak be, beleértve 6 olyan esetet, ahol a tünetek nagyon gyorsan, 1-3 nap alatt kialakultak. Majdnem minden olyan esetben, ahol a tetrazepám-kezelés időtartama ismert volt maximum egy hónapos kezelést figyeltek meg; 9 esetben a kezelés nagyon rövid volt (kevesebb mint 4 nap).

A tetrazepámmal kapcsolatos súlyos bőrreakciókról a publikált szakirodalom is beszámol<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>. Bőrgyógyászati nemkívánatos események más forgalomba hozatali engedély jogosultak válaszaiban és az érintettek beadványaiban is szerepeltek.

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

<sup>2</sup> Camarasa JG et al. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990;22:246

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

<sup>4</sup> Bachmeyer C. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8

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

<sup>6</sup> Delesalle F et al. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta álláspontját a tetrazepám által kiváltott bőrreakciók lehetséges mechanizmusáról: a tetrazepám és a többi benzodiazepin közötti szerkezeti különbség (azaz a tetrazepám szubsztituált ciklohexenil gyűrűje) lehet a tetrazepámmal megfigyelt és a bőrt érintő különféle túlérzékenységi reakciók hátterében. A szakirodalomban említett lehetséges nukleofil támadás (by *Barbaud et al, 2009*) megfelel az in silico analízis alapján javasolt mechanizmusnak, és megmagyarázhatja a tetrazepám és a többi benzodiazepin közötti keresztreaktivitás hiányát a bőrt érintő túlérzékenység esetén. A tetrazepám bőr iránti affinitása magyarázhatja a túlérzékenységi reakciók lokalizációját.

A PRAC mérlegelte a kockázatminimalizálási intézkedéseket, így a kezelés időtartamának 6 napra csökkentését és az indikáció szűkítését, a súlyos bőrreakció kockázatának csökkentése érdekében. A tárgyalások során további kockázatminimalizálási intézkedések, így a kísérőiratok további kiegészítése (ellenjavallatok, figyelmeztetések), felvilágosító anyagok (beteg-felvilágosító kártya, orvosoknak szóló tájékoztató levél) kiadása és a kiszerezés csökkentése is szóba jött.

A tetrazepám indikációi alapján a kezelés lerövidítésének hatékonyságát a PRAC megkérdőjelezte, az ismételt alkalmazás lehetőségét tekintetbe véve. Ezen kívül a PRAC azt is mérlegelte, hogy a 6 napos kezelés előnyeit alátámasztó klinikai adatok nem voltak kellően megalapozottak.

Az ilyenfajta mellékhatások megjósolhatatlanságát figyelembe véve az indikáció szűkítése nem lenne hatékony kockázatminimalizálási intézkedése.

A beteg-felvilágosító kártya lehetőségét is megvitatták, de nem tekintették hatékonynak az ilyen típusú SCAR-ek megelőzésében.

Az összes javasolt kockázatminimalizálási intézkedés értékelése után a PRAC megállapította, hogy a tetrazepámmal összefüggő kockázat és a súlyos bőrreakciók megjósolhatatlansága miatt a javasolt intézkedések nem elegendők a kockázat klinikailag elfogadható szintre csökkentéséhez.

A fentieket figyelembe véve a PRAC megállapította, hogy a tetrazepám, az ugyanezen gyógyszeres csoportba tartozó gyógyszerekhez képest fokozza a súlyos bőrreakciók, így a Stevens-Johnson-szindróma, a toxikus epidermális nekrolízis, az erythema multiforme és a DRESS szindróma kockázatát, ami életveszélyes és halálos lehet.

## Hatásosság

A tetrazepám a tagállamokban a reumatológiai probléma miatt kialakult fájdalmas kontraktúrák és vagy spasztikus szindrómák kezelésére javasolt benzodiazepin. Egyes tagállamokban mindkét indikációban engedélyezett.

A tetrazepám alkalmazásával kapcsolatban mindkét indikációban publikáltak klinikai vizsgálati eredményeket a tetrazepám forgalomba hozatalának engedélyezése óta. A tetrazepám hatásosságát a fájdalmas kontraktúrák kezelése indikációban két kisméretű, kettős-vak, placebo kontrollos klinikai vizsgálat támasztotta alá (*Arbus 1987* és *Salzmann 1993*), amelyekben összesen 70 beteg vett részt (50 és 20 beteg). Ezekben a vizsgálatokban csak korlátozott hatásosság igazolódott.

A PRAC megállapította továbbá, hogy a jelenlegi irányelvek a spaszticitás indikációban nem említik a tetrazepám alkalmazását.

A tetrazepám hatásosságát kontrollos, kettős-vak vizsgálatokban más hatóanyagokkal is összehasonlították: ezek a vizsgálatok nem igazoltak statisztikailag szignifikáns különbséget a kezelési csoportok között egyik indikációban sem.

A PRAC azt állapította meg, hogy a rendelkezésre álló hatásossági adatok, így az első forgalomba hozatali engedély kiadása óta szerzett adatok nagyon korlátozott hatásosságot igazolnak a tetrazepám engedélyezett indikációiban.

## Általános következtetés

---

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

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

<sup>10</sup> Lagnoui R et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam. *Thérapie* 2001;56(2):187-96

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

A fentiek alapján a PRAC megállapította, hogy a tetrazepám a súlyos, potenciálisan halálos bőrreakciók miatt biztonságossági aggályt vet fel, klinikai hatásossága pedig korlátozott.

A PRAC azt állapította meg, hogy az értékelés során tárgyalt kockázatminimalizálási intézkedések, így a kezelési idő lerövidítése és az indikáció szűkítése, nem elégségesek a kockázat csökkentésére.

A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja nem kedvező.

## **A PRAC ajánlásának indoklásai**

Tekintettel arra, hogy

- A PRAC megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke értelmében a tetrazepámot tartalmazó készítményekre vonatkozóan indított eljárást.
- A PRAC mérlegelte a tetrazepámot tartalmazó készítményekkel kapcsolatban a bőrgyógyászati mellékhatások kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló valamennyi adatot. A vizsgálat érintette a tagállamok által benyújtott adatokat, valamint a forgalomba hozatali engedélyek első kiadása óta publikált szakirodalmi adatokat, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszait és az érintettek beadványait.
- A PRAC megállapította, hogy a tetrazepámmal kapcsolatban súlyos bőrreakciókról, köztük halálos esetekről érkeztek bejelentések.
- A rendelkezésre álló adatok áttekintése után a PRAC megállapította, hogy a tetrazepám, az ugyanezen gyógyszer-tani csoportba tartozó gyógyszerekhez képest fokozza a súlyos bőrreakciók, így a Stevens-Johnson-szindróma, a toxikus epidermális nekrolízis, az erythema multiforme és az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) szindróma kockázatát, ami életveszélyes és halálos lehet.
- A PRAC azt állapította meg, hogy a rendelkezésre álló hatásossági adatok, így az első forgalomba hozatali engedély kiadása óta összegyűlt adatok nagyon korlátozott hatásosságot igazolnak a tetrazepám engedélyezett indikációiban.
- A PRAC azt állapította meg, hogy az értékelés során tárgyalt kockázatminimalizálási intézkedések, így a kezelési idő lerövidítése és az indikáció szűkítése, nem elégségesek a súlyos bőrreakciók kockázatának csökkentésére.

A súlyos, potenciálisan halálos bőrreakciókkal kapcsolatos biztonságossági aggályokat és a tetrazepám korlátozott hatásosságát figyelembe véve a PRAC azt állapította meg, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke szerint a tetrazepámot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja a továbbiakban nem tekinthető kedvezőnek.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 107i. cikkében foglalt rendelkezések értelmében a PRAC az I. mellékletben szereplő összes gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételeit a III. melléklet tartalmazza.

## **A CMDh álláspontja**

A CMDh, a tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozó 2013. április 11-én kelt, a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése szerinti PRAC ajánlás és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának 2013. április 22-én tartott szóbeli tájékoztatóján elhangzottak mérlegelése után arra az álláspontra jutott, hogy a tetrazepámot tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye felfüggesztendő.

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételeit a III. melléklet tartalmazza.