

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą**

## **Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą (žr. I priedą)**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)), apsvarsčiusi 2013 m. balandžio 11 d. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tetrazepamo, sutinka su rekomendacija, kuri pateikiama toliau:

### **PRAC atlikto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tetrazepamo, mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Tetrazepamas yra benzodiazepinas, kuris skiriamas esant reumatologinių ligų arba spastiškumo sukeltai skausmingai kontraktūrai. Benzodiazepinai skatina gama aminosviesto rūgšties kaip inhibitoriaus aktyvumą, dėl kurio pasireiškia sedatyvinis, migdomasis, traukulius slopinantis ir raumenis atpalaiduojantis poveikis.

Vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tetrazepamo, leidžiama prekiauti Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Čekijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Lenkijoje, Rumunijoje, Slovakijoje ir Ispanijoje (vaistinių preparatų su tetrazepamu, kuriais leidžiama prekiauti ES, sąrašą rasite I priede).

2012 m. gruodžio 20 d. Prancūzija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsniu, informavo Europos vaistų agentūrą apie svarstomą galimybę panaikinti vaistų su tetrazepamu rinkodaros teises, apie kurią susimąstyta įvertinus farmakologinio budrumo veiklos duomenis.

Gavusi pranešimų apie vartojant tetrazepamą pasireiškusias naujas rimtas odos reakcijas, 2012 m. lapkričio mėn. Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija, remdamasi nacionalinio farmakologinio budrumo tyrimo rezultatais, peržiūrėjo tetrazepamo keliamą su oda susijusią riziką. Ši farmakologinio budrumo peržiūra buvo susijusi su nepageidaujamomis odos reakcijomis į vaistą, kurios buvo užregistruotos Prancūzijos nacionalinėje farmakologinio budrumo duomenų bazėje po pirmų tetrazepamo preparatų rinkodaros teisių suteikimo toje valstybėje narėje 1967 m. Atlikus šį vertinimą, išaiškėjo, kad be numatytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą, kurias gali sukelti benzodiazepinų farmakologinės klasės vaistai, tetrazepamas kelia padidėjusią su oda susijusią riziką: pusė užregistruotų nepageidaujamų reakcijų į tetrazepamą buvo odos reakcijos, o iš 648 užregistruotų rimtų atvejų, 305 atvejai buvo priskirti organų sistemų klasei (OSK) „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“: nustatyti 33 Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo, 33 toksinės epidermio nekrolizės (TEN), 59 daugiaformės raudonės ir 15 vaistų sukulto odos išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (DRESS (angl. *Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) sindromo) atvejų, iš kurių 11 buvo mirtini.

PRAC apsvarstė turimus duomenis, įskaitant Prancūzijos farmakologinio budrumo tyrimo duomenis, kitų valstybių narių pateiktus duomenis, suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją ir rinkodaros teisės turėtojų pateiktus duomenis, taip pat leidiniuose paskelbtus duomenis.

### **Saugumas**

Prancūzijos nacionalinio farmakologinio budrumo tyrimo metu buvo atlikta nuo pirminės rinkodaros teisės suteikimo iki 2012 m. birželio 30 d. nacionalinėje farmakologinio budrumo duomenų bazėje užregistruotų su oda susijusių atvejų analizė.

2012 m. birželio 30 d. Prancūzijos nacionalinėje duomenų bazėje buvo užregistruoti 2382 su tetrazepamu susiję atvejai. Iš jų 1617 atvejams buvo priskirtas PSO „įtariamasis“ arba „sąveikos“ reakcijos kodas. Atmetus vieną antrą kartą užregistruotą atvejį, atlikta 1616 atvejų analizė. Iš šių 1616 atvejų 805 (49,80 %) nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo susijusios su OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“; iš jų 305 (37,9 %) buvo rimti atvejai, įskaitant pavojų gyvybei kėlusius ir mirtinus atvejus. Tai buvo 33 Stivenso-Džonsono sindromo atvejai (įskaitant 1 mirtiną), 33 Lajelio sindromo (TEN) atvejai (įskaitant 9 mirtinus), 59 daugiaformės raudonės atvejai (įskaitant 1 mirtiną), 15 DRESS sindromo atvejų, 3 galimi DRESS sindromo atvejai ir 5 ūminės generalizuotos egzanteminės pustuliozės atvejai. Tetrazepamas buvo vienintelis įtariamasis vaistas arba jo priežastingumo rodiklis

buvo didesnis, nei gretutinių gydymo priemonių, 18 iš 81 Stivenso-Džonsono sindromo, TEN ar DRESS sindromo atveju.

Taip pat užregistruota anafilaksinės reakcijos atveju. Be to, be pirmiau minėtų atveju, aprašyta 10 angioedemos, kuri suaktyvino staigų padidėjusio jautrumo mechanizmą, atveju ir 67 vaisto sukkelto išbėrimo atvejai (su bent vieno organo reakcija arba be jos).

Daugeliu nepageidaujamų odos reiškinių atveju pacientams pasireiškė makulopapulinis išbėrimas, tačiau taip pat buvo nustatyta vezikulinio, pustulinio, pūslinio išbėrimo arba purpuros atveju. Tai leidžia manyti, kad vartojant tetrazepamą pasireiškiančios rimtos odos reakcijos tikriausiai susijusios su IV tipo uždelstu padidėjusio jautrumo mechanizmu; tai patvirtina teigiami 79 iš 115 pacientų, kuriems buvo atliktas alergijos tyrimas, odos lopo tyrimo rezultatai.

Kaip savo rašytiniuose atsakymuose į PRAC klausimų sąrašo klausimus nurodė pirminio vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas, pagal rinkodaros teisės turėtojo farmakologinio budrumo duomenis, sukauptus nuo preparato pateikimo rinkai 1969 m. iki 2012 m. gegužės 31 d. (duomenų kirpinio data), vartojant tetrazepamą užregistruoti 513 pavienių su oda susijusių arba alergijos atveju, susijusių su 748 reakcijomis. Trisdešimt aštuoni (38) atvejai buvo mediciniškai nepatvirtinti, o 475 – mediciniškai patvirtinti; iš jų, apie 180 atveju buvo pranešta tiesiogiai bendrovei, apie 245 atvejus pranešė sveikatos priežiūros institucijos, o 50 – nustatyta mokslinėje įvairių pasaulio valstybių literatūroje. Apskritai dažniausiai užregistruotos šios odos reakcijos (mažėjančia tvarka): nespecifinis įvairių rūšių išbėrimas (162 atvejai), niežėjimas (94 atvejai), daugiaformė raudonė (48 atvejai), urtikarija (47 atvejai), toksinė epidermio nekrolizė (35 atvejai), angioedema (34 atvejai), Stivenso-Džonsono sindromas (31 atvejis), raudonė (28 atvejai), toksinis odos išbėrimas (19 atveju), odos lupimasis sluoksniais (16 atveju), kitaip neklasifikuojamas pūslinis dermatitas (16 atveju) ir DRESS sindromas (7 atvejai).

Rinkodaros teisės turėtojo atsakymuose į PRAC klausimų sąrašo klausimus pateikta konkrečių svarbiausių užregistruotų rimtų nepageidaujamų odos reakcijų pobūdžio ir sunkumo analizė. Apskritai daugiau kaip 40 % užregistruotų atveju susiję su odos sutrikimų OSK; sunkios nepageidaujamos odos reakcijos į vaistus, kaip antai Stivenso-Džonsono sindromas, TEN, DRESS sindromas ir daugiaformė raudonė, diagnozuotos gydymo tetrazepamu metu, pranešta apie 11 mirtinų atveju: 8 atvejais paciento mirtį sukėlė odos reakcija, o 3 atvejais ją lėmė susijusi reakcija. Keliais atvejais buvo atlikti alerginiai tyrimai. Apskritai maždaug 70–80 % atliktų alerginių tyrimų rezultatai buvo teigiami. Dauguma atveju priežastinis ryšys su tetrazepamu buvo įvardytas kaip galimas (86 % atveju), o keliais atvejais – tikėtinas (11 % atveju).

PRAC pripažino, kad dauguma atveju, apie kuriuos buvo pranešta, buvo susiję su kelių vaistinių preparatų vartojimu. Tačiau daugeliu atveju priežastinio ryšio su tetrazepamu tikimybė yra didelė. Tai patvirtina alerginių tyrimų rezultatai – ne vienu atveju teigiami buvo tik tetrazepamo tyrimo rezultatai. Be to, atlikus pakartotinius provokacinius tyrimus, nustatyta naujų odos sutrikimų epizodų.

Dėl rinkodaros teisės turėtojo aprašytų Stivenso-Džonsono sindromo ir TEN atveju, buvo užregistruoti 65 mediciniškai patvirtinti rimti šių ligų atvejai. Tai buvo 31 Stivenso-Džonsono sindromo ir 35 TEN atvejai, įskaitant vieną atvejį, kai pasireiškė abi reakcijos. Dešimčia atveju diagnozė buvo patvirtinta atlikus odos biopsiją. Keturiolikai pacientų pirmieji ligos simptomai pasireiškė praėjus 1–3 savaitėms, o 9 atvejais – per trumpesnę laiką (iki 7 dienų), įskaitant 6 atvejus, kai šie simptomai pasireiškė labai greitai – per 1–3 dienas. Beveik visais atvejais buvo surinkta informacija apie gydymo tetrazepamu trukmę, ir dauguma atveju gydymas buvo tęsiamas ne ilgiau kaip mėnesį; 9 atvejais gydymas taikytas labai trumpai (mažiau nei 4 dienas).

Tetrazepamo sukeltos sunkios nepageidaujamos odos reakcijos taip pat aprašytos leidiniuose paskelbtuose tyrimuose<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>. Duomenų apie nepageidaujamus odos reiškinius buvo ir iš

<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.

<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> Lagnouir et al. „Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam“. *Therapie* 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.

kitų rinkodaros teisės turėtojų gautuose atsakymuose bei suinteresuotųjų šalių pateiktoje informacijoje.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė savo nuomonę apie galimą tetrazepamo sukeltų odos reakcijų mechanizmą: tetrazepamo ir kitų benzodiazepinų struktūros skirtumai (t. y. pakeistas tetrazepamo cikloheksenilo žiedas) gali būti susijęs su įvairiomis vartojant tetrazepamą nustatytomis padidėjusio jautrumo odos reakcijomis. Literatūroje (*Barbaud et al, 2009*) aptarta nukleofilinio pakeitimo galimybė neprieštarauja kompiuterinės analizės metu nustatytam reakcijų mechanizmui, ir šiais duomenimis galima paaiškinti, kodėl pacientams, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo odos reakcijos, nenustatyta kryžminio tetrazepamo ir kitų benzodiazepinų reaktyvumo. Tetrazepamo sąsaja su oda būtų galima paaiškinti padidėjusio jautrumo reakcijos lokalizaciją.

PRAC apsvarstė rizikos mažinimo priemones, įskaitant gydymo trukmės sutrumpinimą iki 6 dienų ir indikacijos apribojimą, kuriomis buvo numatyta sumažinti rimtų nepageidaujamų odos reakcijų riziką. Taip pat diskusijų metu buvo aptartos kitos rizikos mažinimo priemonės, kaip antai papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai (kontraindikacijos, įspėjimai), informacijos perdavimui skirta medžiaga (įspėjamoji paciento kortelė, laiškas sveikatos priežiūros specialistams) bei pakuotės dydžio sumažinimas.

Atsižvelgdamas į tetrazepamo indikacijas, dėl pakartotinio vartojimo galimybių PRAC suabejojo gydymo trukmės sutrumpinimo veiksmingumu. Be to, PRAC laikėsi nuomonės, kad klinikiniai duomenys, kuriais buvo patvirtinta 6 dienų trukmės gydymo nauda, yra nepakankamai įtikinami.

Atsižvelgiant į tokių nepageidaujamų reakcijų nenuspėjamumą, indikacijų apribojimas nebūtų veiksminga rizikos mažinimo priemonė.

Taip pat buvo aptarta galimybė išduoti įspėjamąsias paciento korteles, tačiau nuspręsta, kad siekiant išvengti tokių sunkių nepageidaujamų odos reakcijų į vaistus, ši priemonė neveiksminga.

Įvertinęs visas pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, PRAC priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į rimtų nepageidaujamų odos reakcijų riziką ir nenuspėjamumą vartojant tetrazepamą, pasiūlytų priemonių nepakanka, kad šią riziką būtų galima sumažinti iki kliniškai priimtino lygio.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, PRAC laikėsi nuomonės, jog lyginant su tos pačios farmakologinės klasės vaistais, tetrazepamas kelia didesnę rimtų nepageidaujamų odos reakcijų, įskaitant Stivenso Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, daugiaformę raudoną ir DRESS sindromą, kurios gali kelti pavojų gyvybei ir būti mirtinos, riziką.

## **Veiksmingumas**

Tetrazepamas yra benzodiazepinas, kuris skirtingose valstybėse narėse skiriamas pagal reumatologinių ligų ir spastiškumo sukeltų skausmingų kontraktūrų gydymo indikacijas. Kai kuriose valstybėse narėse patvirtintos abi indikacijos.

Po tetrazepamo preparatų rinkodaros teisių suteikimo buvo paskelbti klinikinių tyrimų, kurių metu tetrazepamas vartotas pagal abi indikacijas, rezultatai. Apskritai tetrazepamo veiksmingumą esant skausmingoms kontraktūroms patvirtina iš esmės tik du nedideli, abipusiai akli, placebo kontroliuojami tyrimai (*Arbus, 1987 ir Salzmann, 1993*), kuriuose dalyvavo iš viso 70 pacientų (atitinkamai 50 ir 20). Atlikus šiuos tyrimus, įrodytas tik nedidelis tetrazepamo veiksmingumas.

PRAC taip pat atkreipė dėmesį, kad dabartinėse gairėse nenurodyta, kad esant spastiškumui reikėtų vartoti tetrazepamą.

Taip pat tetrazepamo veiksmingumas buvo lyginamas su kitų vaistų su veikliąja medžiaga veiksmingumu, atliekant kontroliuojamus, abipusiai aklius tyrimus: atlikus šiuos tyrimus, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pacientų grupių, kuriose gydymas taikytas pagal abi indikacijas, nenustatyta.

PRAC laikėsi nuomonės, jog iš turimų veiksmingumo duomenų, įskaitant duomenis, kurių gauta po pirminės rinkodaros teisės suteikimo, matyti, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamo tetrazepamo klinikinis veiksmingumas tėra labai nedidelis.

## **Bendroji išvada**

Remdamasis pirmiau pateikta informacija, PRAC priėjo prie išvados, kad tetrazepamo saugumas kelia nerimą dėl rimtų odos reakcijų, kurios gali būti mirtinos, o jo klinikinis veiksmingumas yra nedidelis.

PRAC laikėsi nuomonės, kad vertinimo metu aptartų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant gydymo trukmės sutrumpinimą ir indikacijų apribojimą, nepakanka šiai rizikai sumažinti

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tetrazepamo, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

## **PRAC rekomendacijos pagrindas**

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl preparatų, kurių sudėtyje yra tetrazepamo;
- PRAC apsvairstė visus turimus duomenis apie preparatus su tetrazepamu, susijusius su nepageidaujamų odos reakcijų rizika, t. y. valstybių narių pateiktus duomenis ir literatūroje paskelbtus duomenis, kurių gauta po pirminių rinkodaros teisių suteikimo, taip pat rinkodaros teisės turėtojo atsakymus bei suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją;
- PRAC atkreipė dėmesį, kad vartojant tetrazepamą užregistruota rimtų nepageidaujamų odos reakcijų, įskaitant mirtinus jų atvejus;
- peržiūrėjęs turimus duomenis, PRAC laikėsi nuomonės, jog lyginant su tos pačios farmakologinės klasės vaistais, tetrazepamas kelia didesnę rimtų nepageidaujamų odos reakcijų, įskaitant Stivenso Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, daugiaformę raudonę ir vaistų sukeltą odos išbėrimą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromą), kurios gali kelti pavojų gyvybei ir būti mirtinos, riziką;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog iš turimų veiksmingumo duomenų, įskaitant duomenis, kurių gauta po pirminės rinkodaros teisės suteikimo, matyti, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamo tetrazepamo klinikinis veiksmingumas tėra labai nedidelis;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad vertinimo metu aptartų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant gydymo trukmės sutrumpinimą ir indikacijų apribojimą, nepakanka rimtų odos reakcijų rizikai sumažinti;

atsižvelgdamas į nerimą dėl saugumo keliančius klausimus, susijusius su rimtomis odos reakcijomis, kurios gali būti mirtinos, ir nedideliu tetrazepamo veiksmingumu, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį vaistų, kurių sudėtyje yra tetrazepamo, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnio nuostatomis, PRAC rekomenduoja sustabdyti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros teisių galiojimą.

Sustabdyto rinkodaros teisių galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos III priede.

## **CMD(h) nuomonė**

Apsvarsčiusi 2013 m. balandžio 11 d. PRAC rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis bei 2013 m. balandžio 22 d. įvykusią žodinio paaiškinimo procedūrą, kurioje dalyvavo rinkodaros teisės turėtojas, CMD(h) nutarė sustabdyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tetrazepamo, rinkodaros teisių galiojimą.

Sustabdyto rinkodaros teisių galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos III priede.