

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għas-sospensjoni
tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq (ara Anness I)

Is-CMDh, wara li qies bis-sħiħ ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC tal-11 ta' April 2013 rigward il-prodotti mediċinali li fihom it-tetrażepam, jaqbel mar-rakkomandazzjoni tagħha kif iddikjarat hawn taħt:

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom it-tetrażepam mill-PRAC

It-tetrażepama hija benzodijażepina indikata għal kontrazzjonijiet bl-uġiġ fir-reumatoloġija jew l-ispastiċità. Il-benzodijażepini (BZP) jiffaċilitaw l-attività inibitorja tal-aċidu gamma-aminobutirriku (GABA) li jwassal għal karatteristiċi sedattivi, ipnotiċi, anti-konvulżivi u rilassanti tal-muskoli.

Prodotti mediċinali li fihom it-tetrażepam huma awtorizzati fl-Awstrija, il-Belġju, il-Bulgarija, ir-Repubblika Ċeka, Franza, il-Germanja, il-Latvja, il-Litwanja, il-Lussemburgu, il-Polonja, ir-Rumanija, is-Slovakkja u Spanja (ara Anness I għal-lista ta' prodotti mediċinali li fihom it-tetrażepam awtorizzati fl-UE).

Fl-20 ta' Diċembru 2012, Franza infurmat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, bil-ħsieb tagħha li tirrevoka l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom it-tetrażepam wara l-valutazzjoni tad-dejta li ħarġet mill-attivitàjiet ta' farmakoviġilanza.

Wara r-rappurtar ta' reazzjonijiet serji ġodda tal-ġilda bl-użu tat-tetrażepam, f'Novembru 2012 l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Franciża rrivediet ir-riskju għall-ġilda assoċjat mat-tetrażepam abbażi ta' riżultati ta' stħarriġ nazzjonali tal-farmakoviġilanza. Din ir-reviżjoni tal-farmakoviġilanza kienet tirrigwarda reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) fuq il-ġilda rreġistrati fil-bażi tad-dejta Nazzjonali Franciża tal-Farmakoviġilanza sa mill-ġodda tal-ewwel awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tat-tetrażepam fl-1967 f'dak l-Istat Membru. Din il-valutazzjoni enfasizzat zieda fir-riskju tat-tetrażepam għall-ġilda minbarra l-ADRs farmakoloġiċi mistennija tal-benzodijażepini: nofs l-ADRs irrapportati bl-użu tat-tetrażepam kienu kutanji, u fost is-648 każ serju rrapportat ġew irrapportati 305 każi taħt is-Sistema tal-Klassifika Organi (SOC) "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda": instabu 33 każ tas-sindromu ta' Stevens - Johnson (SJS), 33 ta' Nekroliżi Epidermali Tossika (TEN), 59 ta' Eritema Multiforme (EM) u 15-il każ ta' Reazzjoni għall-Mediċina (jew Raxx) b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (Sindromu DRESS) b'riżultat fatali fi 11-il każ.

Il-PRAC qies id-dejta disponibbli inkluża dejta mill-istħarriġ Franciż tal-farmakoviġilanza, dejta mogħtija minn Stati Membri oħra, sottomissjonijiet tal-partijiet interessati u dejta mressqa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), kif ukoll dejta ppubblikata.

Sigurtà

Matul l-istħarriġ nazzjonali Franciż tal-farmakoviġilanza saret analiżi tal-każi fuq il-ġilda rrapportati fil-bażi tad-dejta nazzjonali tal-farmakoviġilanza sa mill-ewwel Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq sat-30 ta' Ġunju 2012.

Fid-data tat-30 ta' Ġunju 2012, fil-bażi tad-dejta nazzjonali Franciża ġew irreġistrati 2382 każ bl-użu tat-tetrażepam. Minn dawn, 1617 kellhom kodiċi WHO "suspettat" jew "interazzjoni". Wara li ġiet eskluża entrata doppja, 1616-il każ kienu kkunsidrati għall-analiżi. F'dawn l-1616-il każ, 805 (49.80 %) ADRs kienu jinvolvu SOC "disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda", li minnhom 305 (37.9%) kienu każi serji li kienu jinkludu każi ta' periklu għall-ħajja u każi fatali. Dawn kienu jinkludu 33 każ ta' SJS (inkluż każ fatali 1), 33 każ tas-sindromu ta' Lyell (TEN) (inkluż 9 każijiet fatali), 59 każ ta' EM (inkluż każ fatali 1), 15-il każ tas-sindromu DRESS, 3 każi possibbli tas-Sindromu DRESS u 5 każi ta' pustulożi esantematika ġeneralizzata akuta. It-tetrażepam kienet l-unika mediċina suspettata jew li kellha punteġġ ta' kawżalità oġġla mill-kura konkometanti fi 18 mill-81 każ ta' SJS, TEN jew DRESS.

Ġew irrapportati wkoll każi ta' anafilassi. Barra dan, ġew deskritti 10 każi ta' anġjoedema li evokaw mekkanizmu immedjat ta' sensitività eċċessiva u 67 każ ta' eruzzjoni minhabba l-mediċina, minbarra l-każi preċedenti, bi jew mingħajr l-involviment ta' mill-inqas organu wiehed.

Ħafna episodji avversi tal-ġilda kienu makulopapulari, iżda kienu wkoll vesikulari, pustulari, purpuriċi jew xi drabi bullużi. Dan huwa indikattiv għall-fatt li reazzjonijiet serji tal-ġilda bl-użu tat-tetrażepam huma

probabbilment marbuta ma' mekkanizmu ttardjat ta' sensitività eċċessiva tat-tip IV, kif intwera b'testijiet pożittivi fuq roqgħa tal-ġilda f'79 minn 115-il każ li kien sarilhom test għal allergija.

Kif indikat mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tal-prodott mediċinali oriġinarju fit-twegħiba bil-miktub tiegħu għal-lista ta' mistoqsijiet tal-PRAC, skont il-bażi tad-dejta tal-farmakovigilanza tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) mit-tnedija tal-prodott fl-1969 sal-31 ta' Mejju 2012 (*Data Lock Point*), ġew irrapportati 513-il każ tal-ġilda jew każi allergiċi distinti li jirreferu għal 748 reazzjoni bit-tetrażepam. Tmienja u tletin (38) każ kienu każi li ma kinux medikament ikkonfermati u 475 każ kienu medikament ikkonfermati; fosthom 180 każ ġew irrapportati direttament lill-Kumpanija, 245 każ ġew irrapportati mill-Awtoritajiet tas-Saħħa, u 50 każ ġew identifikati fid-dokumentazzjoni xjentifika mid-dinja kollha. B'mod ġenerali, l-aktar reazzjonijiet tal-ġilda rrapportati b'mod frekwenti huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel: tipi varji ta' raxx mingħajr xi specificità (162 każ), ħakk (94 każ), Eritema Multiforme (48 każ), urtikarja (47 każ), Nekroliżi Epidermali Tossika (35 każ), angjoedema (34 każ), is-Sindromu ta' Stevens-Johnson (31 każ), eritema (28 każ), eruzzjoni tossika tal-ġilda (19-il każ), tqaxxir tal-ġilda (16-il każ), dermatite bulluża, Mhux speċifikat b'Mod Iehor (NOS) (16-il każ) u s-Sindromu DRESS (7 każi).

Analizi speċifika dwar l-aktar reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda rilevanti rrapportata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) fir-rigward tan-natura u s-severità tagħhom saret fit-twegħiba tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għal-lista ta' mistoqsijiet tal-PRAC. B'mod ġenerali, aktar minn 40% tal-każi rrapportati huma relatati mas-SOC disturbu fil-ġilda; Reazzjonijiet Avversi severi tal-Ġilda għall-Mediċini (SCARs), bħal SJS, TEN, is-sindromu DRESS u EM ġew dijanjostikati waqt kura bit-tetrażepam u ġew irrapportati 11-il każ fatali; fi 8 każi l-episodju ġie rrapportat bħala r-riżultat tar-reazzjoni tal-ġilda u fi 3 każi kien relatat ma' reazzjoni assoċjata. Saru testijiet għal allergiji f'diversi każi. B'mod ġenerali, madwar 70%-80% tat-testijiet għal allergiji li saru kienu pożittivi. F'ħafna mill-każi r-relazzjoni kawżali tat-tetrażepam kienet irrapportata bħala possibbli (86% tal-każi) u f'xi każi bħala probabbli (11% tal-każi).

Il-PRAC irrikonossa li l-maġġoranza tal-każi rrapportati kienu jinvolvu l-użu ta' diversi prodotti mediċinali. Madankollu f'għadd kbir ta' każi l-imputabbiltà tat-tetrażepam hija qawwija. Din ġiet ikkonfermata mir-riżultati tat-testijiet għal allergiji li f'għadd ta' każi rriżulta li t-tetrażepam biss kellha riżultati pożittivi. Barra dan ġew irrapportati każi tal-ġoti mill-ġdid tal-mediċina b'disturbi ġodda tal-ġilda.

Fir-rigward tal-każi ta' SJS/TEN deskritti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) ġew irrapportati 65 każ serju medikament ikkonfermati ta' SJS/TEN. Dawn il-każi kienu jirrigwardaw 31 każ ta' SJS u 35 każ ta' TEN, inkluż wieħed biż-żewġ reazzjonijiet. F'10 każi d-dijanjożi kienet ikkonfermata minn bijopsija tal-ġilda. Iż-żmien tal-eżordju kien iwarja minn ġimgħa sa 3 ġimgħat f'14-il pazjent, filwaqt li 9 każi ġew irrapportati bi żmien tal-eżordju iqsar (< 7 ijiem) inkluż 6 każi bi żmien ta' eżordju qasir ħafna bejn 1 u 3 ijiem. Kważi fil-każi kollha b'informazzjoni dwar it-tul tal-kura b'tetrażepam, f'ħafna mill-każi kien osservat tul ta' kura sa massimu ta' xahar; f'9 każi t-tul kien qasir ħafna (inqas minn 4 ijiem).

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda bl-użu tat-tetrażepam ġew deskritti wkoll f'dokumentazzjoni ppubblikata^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Episodji avversi tal-ġilda ġew sottomessi wkoll fi tweġibiet minn detenturi oħrajn tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) u f'sottomissjonijiet mill-Partijiet Interessati.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) ippreżenta l-opinjonijiet tiegħu dwar il-mekkanizmu possibbli ta' reazzjonijiet tal-ġilda kkawżati mit-tetrażepam: differenza strutturali bejn it-tetrażepam u l-benzodijażepini oħra (jiġifieri ċ-ċirku ċikloesenili sostitwit tat-tetrażepam) tista' tkun marbuta mad-diversi reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva tal-ġilda osservati bl-użu tat-tetrażepam. Il-potenzjal għal attakk nukleofilu propost fid-dokumentazzjoni (minn *Barbaud et al*, 2009) huwa konsistenti mal-mekkanizmu propost f'analizi *in silico*, u jista' jispjega n-nuqqas ta' krossreattività rrapportat bejn it-tetrażepam u l-benzodijażepini oħra f'pazjenti b'reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva tal-ġilda. L-affinità tat-tetrażepam għall-ġilda tista' tispjega l-post tar-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

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

Il-PRAC qies miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji, inkluż it-tnaqqis tat-tul ta' kura għal 6 ijiem u indikazzjoni ristretta, biex jittaffa r-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda. Matul id-diskussjonijiet tqiesu wkoll fatturi oħra bħal miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji bħal emendi addizzjonali fl-informazzjoni dwar il-prodott (kontraindikazzjonijiet, twissijiet), materjal ta' komunikazzjoni (skeda ta' twissija għall-pazjent, ittra tal-Għażiż Professjonist tal-Kura tas-Saħħa) u tnaqqis fid-daqs tal-pakkett.

Meta wieħed iqis l-indikazzjonijiet tat-tetrażepam, il-PRAC iddubita l-effikaċja tat-tnaqqis fit-tul ta' kura minhabba l-potenzjal li dan il-prodott jintuża b'mod ripetut. Barra dan il-PRAC qies li d-dejta klinika li tappoġġa l-benefiċċju ta' 6-jiem kura ma kinitx robusta biżżejjed.

Minhabba l-imprevedibbiltà ta' dawn it-tipi ta' reazzjonijiet avversi, indikazzjoni ristretta mhijiex se tkun miżura effettiva għall-minimizzazzjoni tar-riskji.

Ġiet diskussa wkoll il-possibbiltà ta' skeda ta' twissija għall-pazjent, iżda din ma tqisitx effettiva fil-prevenzjoni ta' dawn it-tipi ta' SCARs.

Wara li vvaluta t-totalità tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti, il-PRAC ikkonkluda li minhabba r-riskju u l-imprevedibbiltà ta' reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda bl-użu tat-tetrażepam, il-miżuri proposti ma kinux biżżejjed biex inaqqsu r-riskju għal livell klinikament aċċettabbli.

Fid-dawl ta' dan kollu msemmi hawn fuq il-PRAC qies li t-tetrażepam – apparagun mal-medicini tal-istess klassi farmakoloġika – huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda, inklużi s-sindromu ta' Stevens-Johnson, Nekrolizi Epidermali Tossika, Eritema Multiforme u s-sindromu DRESS li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u anke fatali.

Effikaċja

It-tetrażepam hija benzodijazepina indikata għal kontrazzjonijiet bl-uġiġh fir-reumatoloġija u f'sindromi spastiċi fost l-Istati Membri. Xi Stati Membri għandhom iż-żewġ indikazzjonijiet.

Riżultati ta' studji kliniċi fuq l-użu tat-tetrażepam fiż-żewġ indikazzjonijiet ġew ippubblikati sa mill-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tat-tetrażepam. B'mod ġenerali, l-effikaċja tat-tetrażepam fl-indikazzjoni ta' kontrazzjonijiet bl-uġiġh hija prinċipalment appoġġjata minn żewġ provi żgħar bi blindaġġ doppju u kkontrollati bi placebo (*Arbus 1987* u *Salzmann 1993*) li b'kolloxx fih kienu ħadu sehem 70 pazjent (50 pazjent u 20 pazjent rispettivament). F'dawn l-istudji intweriet biss effikaċja limitata.

Il-PRAC innota wkoll li l-linji gwida attwali ma jagħmlux referenza għall-użu tat-tetrażepam fl-indikazzjoni ta' spastiċità.

L-effikaċja tat-tetrażepam tqabblat ukoll ma' medicini attivi oħra fi studji kkontrollati bi blindaġġ doppju: dawn l-istudji ma wrew l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi fiż-żewġ indikazzjonijiet.

Il-PRAC qies li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja tat-tetrażepam, inkluża d-dejta li saret disponibbli sa mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, uriet biss effikaċja klinika limitata ħafna fl-indikazzjonijiet approvati.

Konklużjoni ġenerali

Abbażi ta' dan kollu msemmi hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li t-tetrażepam hija assoċjata ma' tħassib dwar is-sigurtà fir-rigward ta' reazzjonijiet serji u potenzjalment fatali tal-ġilda u juri effikaċja klinika limitata.

Il-PRAC qies li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji diskussi waqt il-valutazzjoni, inkluż it-tnaqqis fit-tul tal-kura u indikazzjoni ristretta, ma kinux biżżejjed biex inaqqsu r-riskju.

Għalhekk il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti medicinali li fihom it-tetrażepam mhuwiex favorevoli.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC qies il-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għal prodotti li fihom it-tetrażepam.
- Il-PRAC qies it-totalità tad-dejta disponibbli għal prodotti li fihom it-tetrażepam fir-rigward tar-riskju ta' reazzjonijiet avversi tal-ġilda. Dan kien jinkludi dejta mill-Istati Membri u minn dejta minn dokumentazzjoni ppubblikata li saret disponibbli sa mill-awtorizzazzjonijiet oriġinali għat-tqegħid fis-suq, kif ukoll it-twegibiet tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) u s-sottomissjonijiet tal-Partijiet Interessati.
- Il-PRAC innota li ġew irrapporti reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda bl-użu tat-tetrażepam, inkluż każi fatali.
- Il-PRAC qies, wara li rreveda d-dejta disponibbli, li apparagun mal-mediċini tal-istess klassi farmakoloġika, it-tetrażepam hija assoċjata ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda inklużi s-sindromu ta' Stevens-Johnson, Nekroliżi Epidermali Tossika, Eritema Multiforme u Reazzjoni tal-Mediċina ta' Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u fatali.
- Il-PRAC qies li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja tat-tetrażepam, inkluża dejta li saret disponibbli sa mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, wriet biss effikaċja klinika limitata ħafna fl-indikazzjonijiet approvati tiegħu.
- Il-PRAC qies li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji diskussi matul il-valutazzjoni, inkluż tnaqqis fit-tul tal-kura u indikazzjoni ristretta, ma kinux biżżejjed biex inaqqsu r-riskji ta' reazzjoni serja tal-ġilda.

Fid-dawl tat-tħassib dwar is-sigurtà fir-rigward ta' reazzjonijiet serji u potenzjalment fatali tal-ġilda u l-effikaċja limitata tat-tetrażepam, il-PRAC ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' mediċini li fihom it-tetrażepam ma għadux meqjus favorevoli.

Għalhekk skont id-dispożizzjonijiet taht l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I.

Il-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness III.

II-pożizzjoni tas-CMDh

Is-CMDh, wara li qies ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC tal-11 ta' April 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-ispejgazzjoni oral li attenda għaliha Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fit-22 ta' April 2013, lahaq pożizzjoni dwar is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom it-tetrażepam.

Il-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness III.