

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (patrz Aneks I)**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 11 kwietnia 2013 r. dotyczącego produktów leczniczych zawierających tetrazepam CMDh zgadza się z tymi zaleceniami, co opisano poniżej:

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej produktów leczniczych zawierających tetrazepam**

Tetrazepam jest benzodiazepiną wskazaną do stosowania w leczeniu bolesnych przykurczów w przebiegu chorób reumatycznych i spastyczności. Benzodiazepiny (BZP) ułatwiają hamujące działanie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), przez co mają one właściwości uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe i rozluźniające mięśnie.

Produkty lecznicze zawierające tetrazepam są dopuszczone do obrotu na terenie Austrii, Belgii, Bułgarii, Czech, Francji, Niemiec, Łotwy, Litwy, Luksemburga, Polski, Rumunii, Słowacji i Hiszpanii (lista produktów leczniczych zawierających tetrazepam dopuszczonych do obrotu na terenie UE znajduje się w Aneksie I).

W dniu 20 grudnia 2012 r. zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE Francja poinformowała Europejską Agencję Leków o tym, że rozważa wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających tetrazepam po przeprowadzeniu oceny danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Po otrzymaniu zgłoszeń dotyczących nowych ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem tetrazepamu właściwy organ krajowy Francji dokonał w listopadzie 2012 r. ponownej oceny zagrożeń skórnych związanych ze stosowaniem tetrazepamu na podstawie wyników krajowego badania prowadzonego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ta ponowna ocena w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczyła niepożądanych działań leku (ang. adverse drug reactions, ADRs) w odniesieniu do skóry, zarejestrowanych w bazie danych francuskiego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii od momentu wydania pierwszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tetrazepamu w tym państwie członkowskim w 1967 r. Ocena ta wykazała zwiększony poziom ryzyka w odniesieniu do skóry związanego ze stosowaniem tetrazepamu i występującego obok oczekiwanych farmakologicznych działań niepożądanych benzodiazepin. Połowa zgłoszonych ADR dotyczących tetrazepamu odnosiła się do reakcji skórnych, a z 648 zgłoszonych poważnych przypadków 305 z nich zgłoszono w kategorii klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”: wykryto 33 przypadki zespołu Stevensa–Johnsona (SJS), 33 przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (TEN), 59 przypadków rumienia wielopostaciowego (EM) oraz 15 przypadków reakcji na lek (lub wysypki) z eozynofilią i objawami układowymi (zespołu DRESS), z których 11 zakończyło się śmiercią.

PRAC rozważył dostępne dane, w tym pochodzące z badania prowadzonego w ramach francuskiego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dane przedłożone przez inne państwa członkowskie, zainteresowane strony i podmioty odpowiedzialne, a także dane opublikowane w piśmiennictwie.

### **Bezpieczeństwo**

W trakcie krajowego badania prowadzonego w ramach francuskiego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przeprowadzono analizę przypadków reakcji skórnych zarejestrowanych w krajowej bazie danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do 30 czerwca 2012 r.

Do dnia 30 czerwca 2012 r. we francuskiej bazie danych zarejestrowano 2382 przypadków związanych ze stosowaniem tetrazepamu. Spośród nich 1617 przypadków miało kategorię „podejrzenie” lub „interakcja” wg klasyfikacji WHO. Po wykluczeniu jednego podwójnego wpisu w analizie wzięto pod uwagę 1616 przypadków. Spośród nich 805 (49,80%) przypadków niepożądanego działania leku dotyczyło kategorii SOC „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”, z czego 305 (37,9%) były to poważne przypadki zagrażające życiu oraz przypadki śmiertelne. Ta ostatnia grupa obejmowała 33 przypadki SJS (w tym 1 śmiertelny), 33 przypadki zespołu Lyella (TEN) (w tym 9 śmiertelnych), 59 przypadków EM (w tym 1 śmiertelny), 15 przypadków zespołu DRESS, 3 potencjalne przypadki zespołu DRESS oraz 5 przypadków ostrej uogólnionej krostkowicy.

Tetrazepam był jedynym podejrzanym lekiem lub uzyskał wyższy wynik oceny przyczynowości niż stosowane jednocześnie inne leki w 18 z 81 przypadków SJS, TEN lub zespołu DRESS.

Zgłoszono również przypadki reakcji anafilaktycznej. Dodatkowo opisano 10 przypadków obrzęku naczynioruchowego sugerującego natychmiastową reakcję nadwrażliwości i 67 przypadków wysypki polekowej, występujących obok poprzednio wspomnianych przypadków i obejmujących lub nieobjmujących przynajmniej jednego narządu.

Wiele spośród skórnych zdarzeń niepożądanych było typu grudkowo-plamistego, ale niekiedy występowały też zdarzenia typu pęcherzykowego, krostkowego, wybroczynowego lub pęcherzowego. Wskazuje to, że ciężkie reakcje skórne związane ze stosowaniem tetrazepamu są prawdopodobnie powiązane z opóźnioną reakcją nadwrażliwości typu IV, na co wskazują dodatnie wyniki testu płatkowego w 79 ze 115 przypadków, w których wykonano testy alergiczne.

Zgodnie z odpowiedziami na listę pytań PRAC udzielonymi na piśmie przez podmiot odpowiedzialny innowacyjnego produktu leczniczego, w oparciu o bazę danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzoną przez podmiot odpowiedzialny od momentu wprowadzenia leku do obrotu w 1969 r. do dnia 31 maja 2012 r. (data zamknięcia zbierania danych), zgłoszono 513 przypadków reakcji skórnych lub alergicznych spośród 748 wszystkich reakcji związanych ze stosowaniem tetrazepamu. Trzydzieści osiem (38) przypadków zostało potwierdzonych niemedycznie, a 475 przypadków uzyskało potwierdzenie medyczne. Spośród nich 180 przypadków zgłoszono bezpośrednio do firmy, 245 przypadków zgłosiły władze odpowiedzialne za ochronę zdrowia, a 50 przypadków zidentyfikowano w publikacjach naukowych na całym świecie. Ogólnie najczęściej zgłaszanymi reakcjami skórными są (w kolejności malejącej) różnego typu nieswoiste wysypki (162 przypadki), świąd (94 przypadki), rumień wielopostaciowy (48 przypadków), pokrzywka (47 przypadków), toksyczna nekroliza naskórka (35 przypadków), obrzęk naczynioruchowy (34 przypadki), zespół Stevensa–Johnsona (31 przypadków), rumień (28 przypadków), toksyczne wykwity skórne (19 przypadków), złuszczenie skóry (16 przypadków), pęcherzowe zapalenie skóry, niewymienione gdzie indziej (ang. Not Otherwise Specified, NOS) (16 przypadków) oraz zespół DRESS (7 przypadków).

W swojej odpowiedzi na listę pytań PRAC podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki szczególnej analizy dotyczącej najbardziej istotnych ciężkich niepożądanych reakcji skórnych zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny w związku z ich charakterem i ciężkością. Ogólnie ponad 40% zgłoszonych przypadków jest związanych z kategorią SOC dotyczącą zaburzeń skórnych. W następstwie leczenia tetrazepamem rozpoznano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR) na lek, takich jak SJS, TEN, zespół DRESS oraz EM, wśród których było 11 przypadków śmiertelnych. W 8 przypadkach śmierć uznano za następstwo reakcji skórnej, a w 3 przypadkach – za następstwo reakcji powiązanej. W kilku przypadkach przeprowadzono testy alergiczne. Ogólnie szacuje się, że wynik dodatni uzyskano w przypadku 70–80% testów alergicznych. W większości przypadków związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem tetrazepamu uznano za możliwy (86% przypadków), a w niektórych przypadkach – za prawdopodobny (11% przypadków).

PRAC uznał, że większość zgłoszonych przypadków była związana ze stosowaniem wielu produktów leczniczych. Jednak w wielu przypadkach zasadność powiązania występujących reakcji ze stosowaniem tetrazepamu jest wysoka. Potwierdzają to wyniki testów alergicznych, gdyż w niektórych przypadkach wynik dodatni uzyskano tylko po zastosowaniu tetrazepamu. Dodatkowo zgłoszono przypadki ponownych testów prowokacji, w których wystąpiły nowe epizody zaburzeń skórnych.

W odniesieniu do przypadków SJS/TEN opisanych przez podmiot odpowiedzialny zgłoszono 65 medycznie potwierdzonych poważnych przypadków wystąpienia tych reakcji. Obejmowały one 31 przypadków SJS i 35 przypadków TEN, w tym jedno wystąpienie obu tych reakcji jednocześnie. W 10 przypadkach rozpoznano potwierdzono, wykonując biopsję skóry. Czas do wystąpienia reakcji u 14 pacjentów wyniósł od 1 do 3 tygodni, natomiast w 9 przypadkach zgłoszono czas krótszy (< 7 dni), z czego w 6 przypadkach czas ten był bardzo krótki (1–3 dni). Niemal we wszystkich przypadkach dostępna była informacja dotycząca czasu trwania leczenia z użyciem tetrazepamu i w większości z nich czas ten nie przekraczał jednego miesiąca. W 9 przypadkach czas trwania leczenia był bardzo krótki (mniej niż 4 dni).

Przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem tetrazepamu opisano również w opublikowanym piśmiennictwie<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>. Przypadki skórnych zdarzeń

<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

niepożądanych przedłożono też w odpowiedziach udzielonych przez inne podmioty odpowiedzialne i zainteresowane strony.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił swoje zdanie dotyczące możliwego mechanizmu powstawania reakcji skórnych wywoływanych przez tetrazepam. Przyczyną różnych skórnych reakcji nadwrażliwości obserwowanych w związku ze stosowaniem tetrazepamu mogą być różnice strukturalne między tetrazepamem a innymi benzodiazepinami (tj. podstawiony pierścień cykloheksenylowy tetrazepamu). Potencjalny atak nukleofilowy, którego występowanie zaproponowano w piśmiennictwie (*Barbaud et al, 2009*), jest zgodny z mechanizmem zaproponowanym w wyniku analizy *in silico* i może wyjaśniać wykryty brak reaktywności krzyżowej między tetrazepamem a innymi benzodiazepinami u pacjentów ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości. Lokalizację reakcji nadwrażliwości może wyjaśniać powinowactwo tetrazepamu do skóry.

PRAC rozważył działania służące zminimalizowaniu ryzyka, w tym skrócenie leczenia do 6 dni i ograniczenie wskazania, mające na celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych. Podczas dyskusji omawiano także dalsze działania służące zminimalizowaniu ryzyka, takie jak dodatkowe poprawki w informacji o produkcie (przeciwwskazania, ostrzeżenia), materiały informacyjne (karta ostrzeżeń dla pacjenta, list do personelu medycznego) i zmniejszenie wielkości opakowań.

Biorąc pod uwagę wskazania do stosowania tetrazepamu, PRAC zakwestionował skuteczność skrócenia leczenia z uwagi na potencjalne wielokrotne stosowanie leku. Dodatkowo PRAC uznał, że dane kliniczne potwierdzające korzyści z 6-dniowego okresu leczenia nie były wystarczająco przekonujące.

Z uwagi na nieprzewidywalność tego typu działań niepożądanych ograniczenie wskazania nie byłoby skutecznym działaniem służącym zminimalizowaniu ryzyka.

Omawiano również możliwość dołączenia karty ostrzeżeń, ale nie uznano tego za skuteczny sposób zapobiegania tego typu reakcjom SCAR.

Po dokonaniu oceny wszystkich zaproponowanych działań służących zminimalizowaniu ryzyka PRAC stwierdził, że ze względu na ryzyko wystąpienia oraz nieprzewidywalność ciężkich niepożądanych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem tetrazepamu zaproponowane środki nie są wystarczające, aby zmniejszyć to ryzyko do klinicznie akceptowalnego poziomu.

W związku z powyższym PRAC uznał, że tetrazepam, w porównaniu z lekami z tej samej grupy farmakologicznej, jest związany z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa–Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka, rumienia wielopostaciowego i zespołu DRESS, które mogą zagrażać życiu lub powodować śmierć.

## Skuteczność

Tetrazepam jest benzodiazepiną wskazaną do stosowania w leczeniu bolesnych przykurczów w przebiegu chorób reumatycznych oraz w przebiegu zespołów spastycznych we wszystkich państwach członkowskich UE. W niektórych państwach członkowskich obowiązują oba wskazania.

Od momentu wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tetrazepamu publikowane są wyniki badań klinicznych z użyciem tego leku w obu wskazaniach. Ogólnie skuteczność tetrazepamu w leczeniu bolesnych przykurczów potwierdzają głównie dwa niewielkie badania kliniczne

---

<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> Lagnoui R 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

przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (*Arbus 1987* i *Salzmann 1993*) oraz z udziałem łącznej liczby 70 pacjentów (odpowiednio 50 i 20 pacjentów). W badaniach tych wykazano ograniczoną skuteczność leczenia.

PRAC zauważył też, że w aktualnych wytycznych nie ma odniesień do stosowania tetrazepamu w leczeniu spastyczności.

Skuteczność tetrazepamu porównywano również z innymi lekami w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badania te nie wykazały statystycznie istotnej różnicy między badanymi grupami w przypadku obu wskazań.

PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności, w tym dane udostępnione od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazały bardzo ograniczoną skuteczność tetrazepamu w leczeniu zatwierdzonych wskazań.

## **Wniosek ogólny**

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że tetrazepam jest związany z zagrożeniami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania leku w związku z ciężkimi, potencjalnie śmiertelnymi reakcjami skórными i wykazuje ograniczoną skuteczność kliniczną.

PRAC uznał, że działania służące zminimalizowaniu ryzyka omówione podczas procedury oceny, w tym skrócenie leczenia oraz ograniczenie wskazania, nie są wystarczające do zmniejszenia ryzyka.

W związku z tym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających tetrazepam nie jest korzystny.

## **Podstawy do zalecenia PRAC**

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających tetrazepam;
- PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące produktów leczniczych zawierających tetrazepam związane z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji skórnych. Obejmowały one dane przedłożone przez państwa członkowskie i opublikowane w piśmiennictwie, które udostępniono od momentu wydania pierwszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a także odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego i zainteresowanych stron;
- PRAC zauważył, że w związku ze stosowaniem tetrazepamu zgłoszono ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym przypadki śmiertelne;
- Po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych PRAC uznał, że w porównaniu z innymi lekami z tej samej grupy farmakologicznej tetrazepam jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa–Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka, rumienia wielopostaciowego i zespołu DRESS, które mogą zagrażać życiu lub powodować śmierć;
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności, w tym dane udostępnione od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazały bardzo ograniczoną skuteczność tetrazepamu w leczeniu zatwierdzonych wskazań;
- PRAC uznał, że działania służące zminimalizowaniu ryzyka omówione podczas procedury oceny, w tym skrócenie leczenia oraz ograniczenie wskazania, nie są wystarczające do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji skórnych.

Mając na uwadze zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w związku z ciężkimi, potencjalnie śmiertelnymi reakcjami skórными oraz ograniczoną skuteczność tetrazepamu PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania leków zawierających tetrazepam nie jest już uznawany za korzystny.

W związku z tym zgodnie z postanowieniami art. 107i dyrektywy 2001/83/WE PRAC zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III.

#### **Opinia CMDh**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 11 kwietnia 2013 r. zgodnie z art.107k(1) i (2) dyrektywy 2001/83/WE oraz wyjaśnień ustnych złożonych przez podmiot odpowiedzialny w dniu 22 kwietnia 2013 r. CMDh zdecydował o zawieszeniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających tetrazepam.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III.