

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh (pozri prílohu I)

Koordináčna skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy (CMDh) po zväžení odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC) z 11. apríla 2013 v súvislosti s liekmi obsahujúcimi tetrazepam súhlasí s odporúčaním, ktoré je uvedené ďalej:

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich tetrazepam výborom PRAC

Tetrazepam je benzodiazepín indikovaný na bolestivé kontraktúry v reumatológii alebo pri spasticite. Benzodiazepíny (BZP) podporujú inhibičné pôsobenie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA), čo vedie k sedatívnym, hypnotickým, antikonvulzívnym a svalovorelaxačným vlastnostiam.

Lieky obsahujúce tetrazepam sú povolené v Belgicku, Bulharsku, Českej republike, Francúzsku, Litve, Lotyšsku, Luxembursku, Nemecku, Poľsku, Rakúsku, Rumunsku, na Slovensku a v Španielsku (zoznam liekov obsahujúcich tetrazepam povolených v EÚ nájdete v prílohe I).

Dňa 20. decembra 2012 Francúzsko v súlade s článkom 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES informovalo Európsku agentúru pre lieky o svojom zámere zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce tetrazepam v nadväznosti na hodnotenie údajov pochádzajúcich z činností v oblasti dohľadu nad liekmi.

Po správach o nových závažných kožných reakciách pri používaní tetrazepamu príslušný francúzsky vnútroštátny orgán v novembri 2012 preskúmal kožné riziko spojené s tetrazepamom na základe výsledkov vnútroštátneho prieskumu v oblasti dohľadu nad liekmi. Toto preskúmanie v oblasti dohľadu nad liekmi sa týkalo kožných nežiaducich účinkov lieku zaznamenaných vo francúzskej vnútroštátnej databáze dohľadu nad liekmi od udelenia prvých povolení na uvedenie tetrazepamu na trh v tomto členskom štáte v roku 1967. V tomto hodnotení sa zdôrazňovalo zvýšené kožné riziko tetrazepamu okrem očakávaných farmakologických nežiaducich účinkov benzodiazepínov: polovica hlásených nežiaducich účinkov tetrazepamu boli kožné reakcie, pričom spomedzi 648 hlásených závažných prípadov patrilo 305 hlásených prípadov do triedy orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“: bolo zistených 33 prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), 33 prípadov toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), 59 prípadov multiformného erytému (EM) a 15 prípadov liekovej reakcie (alebo vyrážky) s eozinofíliou a systémovými syndrómami (syndróm DRESS) so smrteľnými následkami v 11 prípadoch.

Výbor PRAC posúdil dostupné údaje vrátane údajov z francúzskeho prieskumu v oblasti dohľadu nad liekmi, údajov poskytnutých inými členskými štátmi, dokumentácie predloženej zainteresovanými stranami a údajov predložených držiteľmi povolení na uvedenie na trh, ako aj publikované údaje.

Bezpečnosť

Počas francúzskeho vnútroštátneho prieskumu v oblasti dohľadu nad liekmi sa uskutočnila analýza kožných prípadov hlásených vo vnútroštátnej databáze dohľadu nad liekmi od udelenia pôvodného povolenia na uvedenie na trh do 30. júna 2012.

K 30. júnu 2012 bolo vo francúzskej vnútroštátnej databáze zaznamenaných 2 382 prípadov týkajúcich sa tetrazepamu. Spomedzi nich 1 617 malo kód Svetovej zdravotníckej organizácie „podozrenie“ alebo „interakcie“. Po vylúčení jedného dvojitého záznamu bolo do analýzy zaradených 1 616 prípadov. Spomedzi týchto 1 616 prípadov sa 805 (49,80 %) nežiaducich účinkov lieku týkalo triedy orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ a z nich 305 (37,9 %) nežiaducich reakcií lieku boli závažné prípady vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov. Patrilo sem 33 prípadov SJS (vrátane jedného smrteľného prípadu), 33 prípadov Lyellovho syndrómu (TEN) (vrátane 9 smrteľných prípadov), 59 prípadov EM (vrátane 1 smrteľného prípadu), 15 prípadov syndrómu DRESS, 3 možné prípady syndrómu DRESS a 5 prípadov akútnej generalizovanej exantematickej pustulózy. Tetrazepam bol jediný podozrivý liek alebo mal skóre príčinnej súvislosti vyššie ako súbežné liečby v 18 prípadoch z 81 prípadov SJS, TEN alebo DRESS.

Boli hlásené aj prípady anafylaxie. Navyše bolo okrem predchádzajúcich prípadov opísaných 10 prípadov angioedému vyvolávajúceho okamžitý mechanizmus precitlivenosti a 67 prípadov liekovej vyrážky so zapojením alebo bez zapojenia aspoň jedného orgánu.

Mnohé kožné nežiaduce udalosti boli makulopapulárne, ale niekedy boli aj vezikulárne, pustulárne, purpurické alebo bulózne. To nasvedčuje tomu, že závažné kožné reakcie s tetrazepamom sú pravdepodobne spojené s mechanizmom oneskorenej precitlivenosti typu IV, čo podporujú aj pozitívne výsledky náplastových testov u 79 zo 115 pacientov, ktorí absolvovali alergiológické vyšetrenie.

Ako uviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre pôvodný liek vo svojej písomnej odpovedi na zoznam otázok výboru PRAC, podľa databázy dohľadu nad liekmi držiteľa povolenia na uvedenie na trh bolo v súvislosti s tetrazepamom od uvedenia lieku na trh v roku 1969 do 31. mája 2012 (ukončenie zberu údajov) hlásených 513 odlišných kožných alebo alergických prípadov uvádzajúcich 748 reakcií. Tridsaťosem (38) prípadov nebolo lekársky potvrdených a 475 prípadov bolo lekársky potvrdených. Spomedzi nich bolo 180 prípadov hlásených priamo spoločnosti, 245 prípadov nahlásili orgány v oblasti zdravotníctva a 50 prípadov bolo identifikovaných v celosvetovej vedeckej literatúre. Celkovo boli najčastejšie hlásenými kožnými reakciami v zostupnom poradí rôzne typy vyrážok bez akejkoľvek špecifickosti (162 prípadov), pruritus (94 prípadov), multiformný erytém (48 prípadov), urtikária (47 prípadov), toxická epidermálna nekrolýza (35 prípadov), angioedém (34 prípadov), Stevensov-Johnsonov syndróm (31 prípadov), erytém (28 prípadov), toxická kožná vyrážka (19 prípadov), odlupovanie kože (16 prípadov), bulózna dermatitída, inak nešpecifikované prípady (16 prípadov) a syndróm DRESS (7 prípadov).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v odpovedi na zoznam otázok výboru PRAC vypracoval špecifickú analýzu o najdôležitejších závažných nežiaducich kožných reakciách hlásených držiteľom povolenia na uvedenie na trh týkajúcu sa ich charakteru a závažnosti. Celkovo viac než 40 % hlásených prípadov súviselo s triedou orgánových systémov „poruchy kože“. Po liečbe tetrazepamom boli diagnostikované závažné kožné nežiaduce reakcie na lieky (SCAR), ako napríklad SJS, TEN, syndróm DRESS a EM, a bolo hlásených 11 smrteľných prípadov. V 8 prípadoch boli hlásené ako následok kožnej reakcie a v 3 prípadoch boli spojené so súvisiacou reakciou. Vo viacerých prípadoch sa uskutočnili alergiológické vyšetrenia. Celkovo bolo odhadom 70 % – 80 % vykonaných alergiológických vyšetrení pozitívnych. Vo väčšine prípadov bola príčinná súvislosť s tetrazepamom hlásená ako možná (86 % prípadov) a v niektorých prípadoch ako pravdepodobná (11 % prípadov).

Výbor PRAC konštatoval, že väčšina hlásených prípadov zahŕňala použitie viacerých liekov. Prisúditelnosť tetrazepamu je však vo veľkom počte prípadov vysoká. Potvrdzujú to aj výsledky alergiológických vyšetrení, pri ktorých mal vo viacerých prípadoch pozitívne výsledky len tetrazepam. Navyše boli hlásené aj prípady nových epizód porúch kože po opätovnom nasadení lieku.

Čo sa týka prípadov SJS/TEN opísaných držiteľom povolenia na uvedenie na trh, bolo hlásených 65 lekársky potvrdených závažných prípadov SJS/TEN. Išlo o 31 prípadov SJS a 35 prípadov TEN vrátane jedného prípadu s oboma reakciami. V 10 prípadoch sa diagnóza potvrdila biopsiou kože. Čas do nástupu reakcie bol v rozsahu od 1 do 3 týždňov u 14 pacientov, kým v 9 prípadoch bol hlásený kratší čas do nástupu (< 7 dní) vrátane 6 prípadov s veľmi krátkym časom do nástupu v rozsahu 1 – 3 dni. V takmer všetkých prípadoch s informáciami o trvaní liečby tetrazepamom bolo hlásené trvanie do jedného mesiaca. V 9 prípadoch bolo trvanie veľmi krátke (menej ako 4 dni).

Závažné kožné nežiaduce reakcie s tetrazepamom sú opísané aj v publikovanej literatúre.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11} Údaje o kožných nežiaducich udalostiach boli predložené aj

¹ Sanchez I et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57
[Sanchez I a kol. Stevensov-Johnsonov syndróm spôsobený tetrazepamom. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57]

² Camarasa JG et al. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990;22:246
[Camarasa JG a kol. Alergia na tetrazepam zistená pomocou náplastových testov. *Contact Dermatitis* 1990;22:246]

³ Quinones D et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84
[Quinones D a kol. Fotodermatitída spôsobená tetrazepamom. *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
[Bachmeyer C. Pravdepodobná lieková vyrážka s eozinofíliou a systémového symptomatického syndrómu v súvislosti s tetrazepamom. *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

v odpovediach ďalších držiteľov povolení na uvedenie na trh a v dokumentácii zainteresovaných strán.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prezentoval svoje názory na možný mechanizmus kožných reakcií vyvolaných tetrazepamom: štruktúrny rozdiel medzi tetrazepamom a inými benzodiazepínmi (napríklad nahradené cyklohexenylové jadro tetrazepamu) môže byť spojený s rôznymi kožnými reakciami z precitlivenosti pozorovanými v prípade tetrazepamu. Potenciál nukleofilného ataku navrhovaný v literatúre (Barbaud et al, 2009) je konzistentný s mechanizmom navrhovaným na základe analýzy *in silico* a môže vysvetľovať hlásenú neprítomnosť krížovej reaktivity medzi tetrazepamom a inými benzodiazepínmi u pacientov s kožnými reakciami z precitlivenosti. Afinita tetrazepamu ku koži môže vysvetľovať lokalizáciu reakcie z precitlivenosti.

Výbor PRAC posúdil opatrenia na minimalizovanie rizika vrátane skrátenia trvania liečby na 6 dní a obmedzenia indikácie, pomocou ktorých by sa obmedzilo riziko závažných kožných nežiaducich reakcií. Počas diskusií sa uvažovalo aj o ďalších opatreniach na minimalizovanie rizika, napríklad o ďalších zmenách v informáciách o lieku (kontraindikácie, upozornenia), komunikačných materiáloch (pohotovostná karta pacienta, oznámenie zdravotníckym pracovníkom) a zmenšení balenia.

Výbor PRAC vzhľadom na indikácie tetrazepamu spochybnil účinnosť zníženia trvania liečby v súvislosti s potenciálom opakovaného použitia. Výbor PRAC navyše usúdil, že klinické údaje na podporu prínosu liečby trvajúcej 6 dní neboli dostatočne presvedčivé.

Vzhľadom na nepredvídateľnosť tohto typu nežiaducich reakcií by obmedzenie indikácie nebolo účinným opatrením na minimalizovanie rizika.

Diskutovalo sa aj o možnosti pohotovostnej karty pacienta, ale nepovažovala sa za účinnú na prevenciu týchto typov SCAR.

Po posúdení všetkých navrhovaných opatrení na minimalizovanie rizika výbor PRAC dospel k záveru, že vzhľadom na riziko a nepredvídateľnosť závažných kožných nežiaducich reakcií s tetrazepamom neboli navrhované opatrenia dostatočné na zníženie rizika na klinicky prijateľnú úroveň.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usúdil, že tetrazepam je v porovnaní s liekmi z rovnakej farmakologickej skupiny spojený so zvýšeným rizikom závažných kožných nežiaducich reakcií vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy, multiformného erytému a syndrómu DRESS, ktoré môžu byť život ohrozujúce a smrteľné.

Účinnosť

[Cabreizo Ballesteros a kol. *Multiformný erytém spôsobený tetrazepamom. 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

[Delesalle F a kol. *Toxická epidermálna nekrolýza spôsobená tetrazepamom. International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480]

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

[Del Pozo MD a kol. *Alergia na tetrazepam. 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

[Sanchez-Morillas L a kol. *Systemová dermatitída spôsobená tetrazepamom. 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

[Blanco R a kol. *Oneskorená precitlivenosť na 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

[Lagnoui R a kol. *Smrteľná toxická epidermálna nekrolýza spojená s tetrazepamom. 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

[Thomas E a kol. *Akútna generalizovaná exantematická pustulóza spôsobená tetrazepamom. J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122]

Tetrazepam je benzodiazepín indikovaný na bolestivé kontraktúry v reumatológii alebo pri spastických syndrómoch v rôznych členských štátoch. V niektorých členských štátoch platia obe indikácie.

Po udelení povolení na uvedenie tetrazepamu na trh boli publikované výsledky klinických štúdií týkajúcich sa používania tetrazepamu v oboch indikáciách. Celkovo účinnosť tetrazepamu v indikácii bolestivých kontraktúr podporujú najmä dve malé dvojito zaslepené placebo kontrolované klinické skúšania (*Arbus 1987* a *Salzmann 1993*) zahŕňajúce celkovo 70 pacientov (50, resp. 20 pacientov). V týchto štúdiách sa preukázala len obmedzená účinnosť.

Výbor PRAC takisto konštatoval, že aktuálne usmernenia neobsahujú zmienku o použití tetrazepamu na indikáciu spasticity.

Účinnosť tetrazepamu sa porovnávala aj s inými účinnými liekmi v kontrolovaných dvojito zaslepených štúdiách: tieto štúdie nepreukázali štatisticky významný rozdiel medzi skupinami v oboch indikáciách.

Výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov, ktoré sa objavili až po udelení pôvodného povolenia na uvedenie na trh, preukázali len veľmi obmedzenú klinickú účinnosť tetrazepamu v jeho povolených indikáciách.

Celkový záver

Na základe uvedených skutočností dospel výbor PRAC k záveru, že tetrazepam je spojený s bezpečnostnými rizikami v súvislosti so závažnými, potenciálne smrteľnými kožnými reakciami a že má obmedzenú klinickú účinnosť.

Výbor PRAC konštatoval, že opatrenia na minimalizovanie rizika, o ktorých sa diskutovalo v priebehu hodnotenia, vrátane skrátenia trvania liečby a obmedzenia indikácie neboli dostatočné na zníženie rizika.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich tetrazepam nie je priaznivý.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC zvážil postup podľa článku 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES pre lieky obsahujúce tetrazepam;
- výbor PRAC posúdil všetky údaje dostupné pre lieky obsahujúce tetrazepam v súvislosti s rizikom kožných nežiaducich reakcií. To zahŕňalo údaje od členských štátov a údaje z publikovanej literatúry, ktoré sa objavili po udelení pôvodných povolení na uvedenie na trh, ako aj odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh a dokumentáciu predloženú zainteresovanými stranami;
- výbor PRAC konštatoval, že pri užívaní tetrazepamu boli hlásené závažné nežiaduce kožné reakcie vrátane smrteľných prípadov;
- výbor PRAC po preskúmaní dostupných údajov usúdil, že tetrazepam je v porovnaní s liekmi z rovnakej farmakologickej skupiny spojený so zvýšeným rizikom závažných kožných nežiaducich reakcií vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy, multiformného erytému a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce a smrteľné;
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov, ktoré sa objavili až po udelení pôvodného povolenia na uvedenie na trh, preukázali len veľmi obmedzenú klinickú účinnosť tetrazepamu v jeho povolených indikáciách;
- výbor PRAC konštatoval, že opatrenia na minimalizovanie rizika, o ktorých sa diskutovalo v priebehu hodnotenia, vrátane skrátenia trvania liečby a obmedzenia indikácie neboli dostatočné na zníženie rizika závažných kožných reakcií;

vzhľadom na bezpečnostné riziká v súvislosti so závažnými, potenciálne smrteľnými kožnými reakciami a obmedzenú účinnosť tetrazepamu dospel výbor PRAC k záveru, že podľa článku 116

smernice č. 2001/83/ES sa pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich tetrazepam už nepovažuje za priaznivý.

Na základe ustanovení článku 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES preto výbor PRAC odporúča pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I.

Podmienky zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe III.

Pozícia koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po posúdení odporúčania výboru PRAC z 11. apríla 2013 podľa článku 107 písm. k) ods. 1 a 2 smernice č. 2001/83/ES a na základe ústneho vysvetlenia, na ktorom sa zúčastnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh 22. apríla 2013, súhlasila s pozastavením povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce tetrazepam.

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe III.