

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasen umik dovoljenj za promet z zdravili

Znanstveni zaključki in podlaga za začasen umik dovoljenj za promet z zdravili (glejte Prilogo I)

CMDh se je po preučitvi priporočila, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo tetrazepam, dne 11. aprila 2013 izdal PRAC, strinjal s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo tetrazepam

Tetrazepam je benzodiazepin, indiciran za boleče mišične krče pri revmatoloških boleznih ali za spastičnost. Benzodiazepini (BZP) spodbujajo zaviralno delovanje gama-aminomaslene kisline (GABA) in posledično delujejo pomirjevalno, hipnotično in antikonvulzivno ter sproščajo mišice.

Zdravila, ki vsebujejo tetrazepam, so odobrena v Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Češki republiki, Franciji, Nemčiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, na Poljskem, v Romuniji, na Slovaškem in v Španiji (za seznam zdravil, ki vsebujejo tetrazepam in so bila odobrena za uporabo v EU, glejte Prilogo I).

Dne 20. decembra 2012 je Francija v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES obvestila Evropsko agencijo za zdravila, da na podlagi ocene podatkov, pridobljenih iz dejavnosti farmakovigilance, razmišlja o razveljavitvi dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo tetrazepam.

Zaradi poročil o novih resnih neželenih učinkih na kožo, povezanih z uporabo tetrazepama, je francoski nacionalni pristojni organ novembra 2012 na podlagi rezultatov nacionalne raziskave farmakovigilance ponovno pregledal tveganje za kožne reakcije, povezano z uporabo tetrazepama. Pregled farmakovigilance je bil namenjen oceni neželenih učinkov zdravila na kožo, ki so jih v francoski zbirki podatkov farmakovigilance zabeležili od odobritve prvih dovoljenj za promet s tetrazepamom v tej državi članici leta 1967. Med pregledom so poleg pričakovanih neželenih učinkov zaradi farmakološkega delovanja benzodiazepinov opazili povečano tveganje za kožne reakcije, povezano z uporabo tetrazepama: polovica neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi tetrazepama, je bila povezanih s kožo, pri čemer je bilo z organskim sistemom „bolezni kože in podkožja“ povezanih 305 od 648 poročil o resnih primerih: poročali so o 33 primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS), 33 primerih toksične epidermalne nekrolize (TEN), 59 primerih multiformnega eritema in 15 primerih neželene reakcije (ali izpuščaja) z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), pri čemer se je 11 primerov končalo s smrtnim izidom.

PRAC je proučil razpoložljive podatke, vključno s podatki iz francoske raziskave farmakovigilance, podatke, ki so jih predložile druge države članice, vloge zainteresiranih strani in podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet s tetrazepamom, ter tudi objavljene podatke.

Varnost

Francija je med nacionalno raziskavo farmakovigilance izvedla analizo primerov kožnih reakcij, zabeleženih v nacionalni zbirki podatkov farmakovigilance od odobritve prvega dovoljenja za promet do 30. junija 2012.

Dne 30. junija 2012 je bilo v francoski nacionalni zbirki podatkov 2382 primerov, povezanih s tetrazepamom. Med njimi je bilo 1617 primerov označenih s kodo SZO „domnevno“ ali „medsebojno delovanje“. Po izključitvi enega dvojnega vnosa so za analizo uporabili 1616 primerov. Med temi primeri je bilo 805 (49,8 %) neželenih učinkov zdravila povezanih z organskim sistemom „bolezni kože in podkožja“, od katerih je bilo 305 (37,9 %) resnih primerov, vključno z življenjsko nevarnimi in smrtnimi primeri. Med temi je bilo 33 primerov SJS (vključno z 1 smrtnim primerom), 33 primerov Lyellovega sindroma (TEN) (vključno z 9 smrtnimi primeri), 59 primerov multiformnega eritema (vključno z 1 smrtnim primerom), 15 primerov sindroma DRESS, 3 domnevni primeri sindroma DRESS in 5 primerov akutne generalizirane eksantemske pustuloze. Tetrazepam je bil edini domnevni vzrok ali pa je imel višjo oceno vzročnosti kot sočasno uporabljana zdravila v 18 od 81 primerov SJS, TEN ali DRESS.

Poročali so tudi o primerih anafilaksije. Poleg zgoraj omenjenih primerov so opazili še 10 primerov angioedema, ki je izzval takojšnjo preobčutljivostno reakcijo, in 67 primerov izpuščaja zaradi delovanja zdravila, ki so ali niso bili povezani z vsaj enim organom.

Mnogi neželeni učinki na kožo so bili makulopapularni, nekateri pa so bili tudi vezikularni, pustularni, purpurni ali bulozni. To kaže na to, da so resni neželeni učinki na kožo pri uporabi

tetrazepam verjetno povezani z mehanizmom pozne preobčutljivosti tipa IV, kar so potrdili tudi pozitivni testi z obliži pri 79 od 115 primerov z opravljenim alergijskim testom.

Kot je v pisnem odgovoru na seznam vprašanj, ki jih je zastavil PRAC, navedel imetnik dovoljenja za promet z izvornim zdravilom, so v zbirki podatkov farmakovigilance imetnika dovoljenja od prihoda zdravila na trg leta 1969 do 31. maja 2012 (zaključek vnosa podatkov) zabeležili 513 različnih primerov neželenih učinkov na kožo ali alergij, ki so bili povezani s 748 reakcijami. Osemintrideset (38) primerov ni bilo zdravniško potrjenih, medtem ko jih je 475 bilo; od tega so o 180 primerih poročali neposredno družbi, o 245 primerih so poročali pristojni zdravstveni organi, 50 primerov pa so odkrili v mednarodni znanstveni literaturi. Na splošno so neželeni učinki na kožo, o katerih so najpogosteje poročali, po padajočem vrstnem redu različne vrste izpuščajev brez kakršnih koli posebnosti (162 primerov), pruritus (94 primerov), multiformni eritem (48 primerov), urtikarija (47 primerov), toksična epidermalna nekroliza (35 primerov), angioedem (34 primerov), Stevens-Johnsonov sindrom (31 primerov), eritem (28 primerov), toksični kožni izpuščaj (19 primerov), ekfoliacija kože (16 primerov), bulozni dermatitis, neželeni učinki, ki niso drugače opredeljeni (16 primerov) in sindrom DRESS (7 primerov).

V odgovoru na seznam vprašanj, ki jih je zastavil PRAC, je imetnik dovoljenja za promet izvedel posebno analizo vrste in resnosti najpomembnejših poročanih resnih neželenih učinkov na kožo. Skupno je bilo več kot 40 % primerov, o katerih so poročali, povezanih z organskim sistemom „bolezni kože“; pri zdravljenju s tetrazepamom so diagnosticirali resne neželene učinke zdravila na kožo, kot so SJS, TEN, sindrom DRESS in multiformni eritem, ter poročali o 11 smrtnih primerih; v 8 primerih je bila smrt posledica kožne reakcije, v 3 primerih pa z njo povezane reakcije. V številnih primerih so opravili alergijske teste. Skupno je bilo pozitivnih približno 70–80 % alergijskih testov. V večini primerov je bil tetrazepam opredeljen kot možen vzrok (v 86 % primerih), v nekaterih primerih pa kot verjeten vzrok (v 11 % primerov).

PRAC je upošteval, da je večina primerov, o katerih so poročali, vključevala sočasno uporabo več zdravil. Vendar pa je bil v velikem številu primerov z neželenimi učinki zelo verjetno povezan tetrazepam. To so potrdili rezultati alergijskih testov, ki so bili v številnih primerih pozitivni samo za tetrazepam. Poleg tega so poročali o primerih ponovne uporabe tetrazepama z novimi epizodami bolezni kože.

V zvezi s primeri SJS/TEN, ki jih je opisal imetnik dovoljenja za promet s tetrazepamom, je bilo ugotovljeno, da so zabeležili 65 zdravniško potrjenih resnih primerov SJS/TEN. Med njimi je bilo 31 primerov SJS in 35 primerov TEN, pri čemer sta se v enem primeru pojavili obe reakciji. V 10 primerih so diagnozo potrdili z biopsijo kože. Čas do pojava reakcij je bil pri 14 bolnikih od 1 do 3 tedne, medtem ko so v 9 primerih poročali o krajšem času (< 7 dni), pri čemer so se v 6 primerih reakcije pojavile že po 1–3 dneh. V skoraj vseh primerih, za katere so na voljo podatki o trajanju zdravljenja s tetrazepamom, je zdravljenje trajalo do enega meseca; v 9 primerih je bil čas zdravljenja zelo kratek (manj kot 4 dni).

Resne neželene kožne reakcije na tetrazepam so opisane tudi v objavljeni literaturi ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. Podatke o neželenih dogodkih, povezanih s kožo, so v odgovoru predložili tudi drugi imetniki dovoljenj za promet s tetrazepamom in zainteresirane strani. Imetnik dovoljenja za

¹ Sanchez, I. et al., „Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam“, *Allergol Immunopathol*, št. 26, 1998, str. 55–57.

² Camarasa, J. G. et al., „Tetrazepam allergy detected by patch test“, *Contact Dermatitis*, št. 22, 1990, str. 246.

³ Quinones, D. et al., „Photodermatitis from tetrazepam“, *Contact Dermatitis*, št. 39(2), 1998, str. 84.

⁴ Bachmeyer, C., „Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam“, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, št. 22(7), 2008, str. 887–8.

⁵ Cabreizo Ballesteros et al., „Erythema multiforme to tetrazepam“, *J Investig Allergol Clin Immunol*, št. 17(3), 2007, str. 205–6.

⁶ Delesalle, F. et al., „Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam“, *International Journal of Dermatology*, št. 45(4), 2006, str. 480.

⁷ Del Pozo, M. D. et al., „Tetrazepam Allergy“, *Allergy*, št. 54(11), 1999, str. 1226–27.

⁸ Sanchez-Morillas, L. et al., „Systemic dermatitis due to tetrazepam“, *J Investig Allergol Clin Immunol*, št. 18(5), 2008, str. 404–406.

⁹ Blanco, R. et al., „Delayed hypersensitivity to tetrazepam“, *Allergy*, št. 52(11), 1997, str. 1145–6.

¹⁰ Lagnoui, R. et al., „Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam“, *Therapie*, št. 56(2), 2001, str. 187–96.

¹¹ Thomas, E. et al., „Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetrazepam“, *J Investig Allergol Clin Immunol*, št. 18(2), 2008, str. 119–122.

promet je predstavil svoje mnenje o možnem mehanizmu kožnih reakcij, povezanih s tetrazepamom: različne preobčutljivostne kožne reakcije, ki so jih opazili pri uporabi tetrazepama, bi lahko bile posledica razlike v strukturi tetrazepama in drugih benzodiazepinov (tj. substituirani cikloheksenilov obroč pri tetrazepamu). Potencial za nukleofilni napad, ki je obravnavan v literaturi (*Barbaud et al, 2009*), je skladen z mehanizmom, opaženim v analizi *in silico*, in bi lahko pojasnil opaženo odsotnost navzkrižne reaktivnosti med tetrazepamom in drugimi benzodiazepini pri bolnikih s preobčutljivostnimi kožnimi reakcijami. Afiniteta tetrazepama do kože bi lahko pojasnila, zakaj se preobčutljivostne reakcije pojavljajo na tem mestu.

PRAC je preučil ukrepe za zmanjšanje tveganja za resne neželene učinke na kožo, ki so vključevali skrajšanje trajanja zdravljenja na 6 dni in omejitev indikacije. Prav tako so med razpravo preučili dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, kot so dodatne spremembe informacij o zdravilu (kontraindikacije, opozorila), gradivo za obveščanje (opozorilna kartica za bolnika, dopis za zdravstvene delavce) in zmanjšanje velikosti pakiranja.

Glede na indikacije tetrazepama je PRAC podvomil o učinkovitosti skrajšanja trajanja zdravljenja zaradi verjetnosti večkratne uporabe. Poleg tega je PRAC menil, da klinični podatki, s katerimi naj bi utemeljili koristnost 6-dnevnega zdravljenja, niso bili dovolj robustni.

Omejitev indikacije zaradi nepredvidljivosti omenjenih vrst neželenih učinkov ne bi bila učinkovit ukrep za zmanjšanje tveganja.

Odbor je preučil tudi možnost uvedbe opozorilne kartice za bolnika, vendar je menil, da z njo ne bi bilo mogoče učinkovito preprečiti omenjenih vrst resnih neželenih učinkov na kožo.

Po preučitvi vseh predlaganih ukrepov za zmanjšanje tveganja je PRAC zaključil, da glede na tveganje in nepredvidljivost resnih neželenih učinkov na kožo, povezanih z uporabo tetrazepama, predlagani ukrepi ne bi zadostovali za zmanjšanje tveganja na klinično sprejemljivo raven.

Ob upoštevanju vsega naštetega je PRAC menil, da je tetrazepam v primerjavi z zdravili iz iste farmakološke skupine povezan z večjim tveganjem za resne neželene učinke na kožo, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo, multififormnim eritemom in sindromom DRESS, ki so lahko življenjsko nevarni in tudi smrtni.

Učinkovitost

Tetrazepam je benzodiazepin, ki je v državah članicah indiciran za boleče mišične krče pri revmatoloških boleznih in spastične sindrome. V nekaterih državah članicah sta odobreni obe indikaciji.

Po odobritvi dovoljenj za promet s tetrazepamom so bili objavljeni rezultati kliničnih študij uporabe tetrazepama pri obeh indikacijah. Na splošno učinkovitost tetrazepama pri indikaciji za boleče mišične krče podpirata predvsem dve manjši dvojno slepi s placebom nadzorovani klinični študiji (*Arbus 1987* in *Salzmann 1993*), v kateri je bilo skupno vključenih 70 bolnikov (50 oziroma 20 bolnikov). Študiji sta pokazali zgolj omejeno učinkovitost.

PRAC je upošteval tudi, da trenutne smernice ne obravnavajo uporabe tetrazepama pri indikaciji spastičnosti.

Učinkovitost tetrazepama so v nadzorovanih dvojno slepih študijah primerjali tudi z učinkovitostjo drugih aktivnih zdravil: v študijah niso opazili statistično pomembnih razlik med skupinama pri obeh indikacijah.

PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvega dovoljenja za promet z zdravilom, kažejo na zelo majhno klinično učinkovitost tetrazepama pri odobrenih indikacijah.

Splošni zaključek

Na podlagi vsega navedenega je PRAC zaključil, da je tetrazepam povezan z varnostnimi tveganji, povezanimi z resnimi kožnimi reakcijami, ki so lahko tudi smrtne, njegova klinična učinkovitost pa je majhna.

PRAC je menil, da ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki so bili obravnavani med ocenjevanjem, vključno s skrajšanjem časa zdravljenja in omejitvijo indikacije, ne zadostujejo za zmanjšanje tveganja.

Zato je PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo tetrazepam, ni pozitivno.

Podlaga za priporočilo PRAC

Ob upoštevanju:

- PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo tetrazepam;
- PRAC je preučil vse razpoložljive podatke v zvezi s tveganjem za neželene učinke na kožo, povezanim z zdravili, ki vsebujejo tetrazepam. Med njimi so bili podatki, ki so jih predložile države članice, in podatki iz literature, ki so bili objavljeni po odobritvi prvih dovoljenj za promet, ter tudi odgovori imetnika dovoljenja za promet z tetrazepamom in vloge zainteresiranih strani;
- PRAC je upošteval, da so pri uporabi tetrazepama poročali o resnih neželenih učinkih na kožo, med katerimi so bili tudi smrtni primeri;
- PRAC je po pregledu razpoložljivih podatkov menil, da je tetrazepam v primerjavi z zdravili iz iste farmakološke skupine povezan z večjim tveganjem za resne neželene učinke na kožo, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo, multiformnim eritemom in neželenimi učinki z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni in tudi smrtni;
- PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvega dovoljenja za promet z zdravilom, kažejo na zelo majhno klinično učinkovitost tetrazepama pri odobrenih indikacijah;
- PRAC je menil, da ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki so bili obravnavani med ocenjevanjem, vključno s skrajšanjem časa zdravljenja in omejitvijo indikacije, ne zadostujejo za zmanjšanje tveganja za resne neželene učinke na kožo.

V zvezi z varnostnimi zadržki, povezanimi z resnimi in potencialno smrtnimi kožnimi reakcijami ter majhno učinkovitostjo tetrazepama, je PRAC zaključil, da v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo tetrazepam, ni več pozitivno.

Zato je PRAC v skladu z določbami člena 107i Direktive 2001/83/ES priporočil začasen umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili, navedenimi v Prilogi I.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet so opredeljeni v Prilogi III.

Stališče CMDh

CMDh je na podlagi preučitve priporočila, ki ga je dne 11. aprila 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES podal PRAC, in ustnih obrazložitvev, ki jih je dne 22. aprila 2013 podal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, sprejel stališče o začasnem umiku dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo tetrazepam.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet so navedeni v Prilogi III.