

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning (se bilaga I)

Efter att ha övervägt rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel av den 11 april 2013 avseende tetrazepam-innehållande läkemedel instämmer CMD(h) i denna rekommendation i enlighet med nedanstående:

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av tetrazepam-innehållande läkemedel av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Tetrazepam är en benzodiazepin som är indicerat för smärtsamma kontrakturer vid reumatologi eller spasticitet. Benzodiazepiner underlättar den hämmande verkan hos gammaaminosmörtsyra (GABA) med sedativa, hypnotiska, antikonvulsiva och muskelavslappande egenskaper.

Tetrazepam-innehållande läkemedel är godkända i Belgien, Bulgarien, Frankrike, Lettland, Litauen, Luxemburg, Polen, Rumänien, Slovakien, Spanien, Tjeckien, Tyskland och Österrike (se bilaga I för listan över tetrazepam-innehållande läkemedel som är godkända inom EU).

Den 20 december 2012 informerade Frankrike Europeiska läkemedelsmyndigheten, i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG, om sin avsikt att upphäva godkännandena för försäljning av tetrazepam-innehållande läkemedel efter att ha utvärderat data från säkerhetsövervakningsaktiviteter.

Efter rapporter om nya allvarliga hudreaktioner vid användning av tetrazepam granskade den franska nationella behöriga myndigheten i november 2012 den kutana risken i samband med tetrazepam utifrån resultaten av en nationell säkerhetsövervakningsundersökning. Denna granskning av säkerhetsövervakning gällde hudbiverkningar som registrerats i den franska nationella säkerhetsövervakningsdatabasen efter att de första godkännandena för försäljning av tetrazepam beviljades 1967 i denna medlemsstat. Denna utvärdering lyfte fram en ökad kutan risk av tetrazepam utöver de farmakologiskt förväntade biverkningarna av benzodiazepiner: hälften av de biverkningar som rapporterats med tetrazepam var kutana och av de 648 rapporterade allvarliga fallen rapporterades 305 under organsystem "Hud och subkutan vävnad": 33 fall av Stevens-Johnson-syndrom (SJS), 33 fall av toxisk epidermal nekrolys (TEN), 59 fall av erythema multiforme (EM) samt 15 fall av läkemedelsreaktioner (eller utslag) med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) upptäcktes med fatal utgång i 11 fall.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktade de tillgängliga uppgifterna, däribland data från den franska säkerhetsövervakningsundersökningen, data inlämnade av andra medlemsstater, data inlämnade av berörda parter och data från innehavare av godkännanden för försäljning, liksom publicerade data.

Säkerhet

Under den franska nationella säkerhetsövervakningsundersökningen utfördes en analys av kutana fall som rapporterats i den nationella säkerhetsövervakningsdatabasen efter det ursprungliga godkännande för försäljning fram till den 30 juni 2012.

Fram till den 30 juni 2012 registrerades 2 382 fall med tetrazepam i den franska nationella databasen. Av dessa hade 1 617 en WHO-kod för "misstänkt" eller "interaktion". Efter att en dubbelpost uteslutits kom 1 616 fall att ingå i analysen. Av dessa 1 616 fall hörde 805 (49,80 procent) biverkningar till organsystemklassen "hud och subkutan vävnad", av vilka 305 (37,9 procent) var allvarliga fall med livshotande och fatala fall. I dessa ingick 33 fall av SJS (inräknat 1 fatalt fall), 33 fall av Lyells syndrom (TEN) (inräknat 9 fatala fall), 59 fall av EM (inräknat 1 fatalt fall), 15 fall av DRESS-syndrom, 3 möjliga fall av DRESS-syndrom samt 5 fall av akut generaliserad exantematisk pustulos. Tetrazepam var det enda misstänkta läkemedlet eller hade en kausalitetspoäng högre än de samtidigt behandlingsarna i 18 av 81 fall av SJS, TEN eller DRESS.

Fall av anafylaxi rapporterades även. Dessutom beskrevs 10 fall av angioneurotiskt ödem som utlöste en omedelbar överkänslighetsmekanism och 67 fall av läkemedelsutslag, utöver de tidigare fallen, med eller utan involvering av minst ett organ.

Många av de kutana oönskade händelserna var makulopapulära, men de var vissa gånger också vesikulära, pustulära, purpuriska eller bullösa. Detta är indikativt för att allvarliga hudreaktioner med tetrazepam troligtvis är kopplade till en typ IV försenad överkänslighetsmekanism, vilket stöds av positiva lapptester i 79 av 115 fall som genomgick ett allergitest.

Som innehavaren av godkännandet för försäljning av originalläkemedlet uppgav i sitt skriftliga svar på frågelistan från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, enligt säkerhetsövervakningsdatabasen tillhörande innehavaren av godkännandet för försäljning sedan läkemedlets lansering 1969 fram till den 31 maj 2012 (dataspärrpunkten), rapporterades 513 kutana eller allergiska distinkta fall gällande 748 reaktioner med tetrazepam. Trettioåtta (38) fall var icke medicinskt bekräftade fall och 475 fall var medicinskt bekräftade; av dessa rapporterades 180 fall direkt till företaget, medan 245 fall rapporterades av hälsomyndigheterna och 50 fall identifierades i den vetenskapliga litteraturen. Totalt sett är de vanligast rapporterade hudreaktionerna i fallande ordning olika typer av utslag utan någon specificitet (162 fall), klåda (94 fall), erythema multiforme (48 fall), urtikaria (47 fall), toxisk epidermal nekrolys (35 fall), angioneurotiskt ödem (34 fall), Stevens-Johnson-syndrom (31 fall), erytem (28 fall), toxiska hudutslag (19 fall), hudexfoliation (16 fall), bullös dermatit, ej närmare specificerade (16 fall) samt DRESS-syndrom (7 fall).

En specifik analys av de mest relevanta allvarliga hudbiverkningarna som rapporterats av innehavaren av godkännandet för försäljning avseende deras art och svårighetsgrad gjordes i svaret från innehavaren av godkännandet för försäljning till frågelistan från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Totalt sett avser över 40 procent av de rapporterade fallen organsystemklassen hudsjukdom. Allvarliga hudbiverkningar av läkemedel, såsom SJS, TEN, DRESS-syndrom och EM diagnostiserades efter tetrazepam-behandling och 11 fatala fall rapporterades. I 8 fall rapporterades det som en följd av hudreaktionen och i 3 fall var det förknippat med en associerad reaktion. Allergitest utfördes i flera fall. Totalt sett var uppskattningsvis 70–80 procent av de utförda allergitesterna positiva. I de flesta fall rapporterades en kausal relation av tetrazepam som möjlig (86 procent av fallen) och i vissa fall som trolig (11 procent av fallen).

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att de flesta rapporterade fall inbegrep användning av multipla läkemedel. Mycket talar dock för att reaktionen bör tillskrivas tetrazepam i ett stort antal fall. Detta bekräftas av resultaten av allergitesterna där det i många fall bara var tetrazepam som fick positiva resultat. Dessutom rapporterades fall av återinsättning med nya hudsjukdomsepisoder.

Vad gäller fallen av SJS/TEN som beskrivs av innehavaren av godkännande för försäljning rapporterades 65 medicinskt bekräftade allvarliga fall av SJS/TEN. Dessa fall gällde 31 fall av SJS och 35 fall av TEN, inräknat ett fall med båda reaktionerna. I 10 fall bekräftades diagnosen genom hudbiopsi. Tiden fram till debuten varierade mellan 1 och 3 veckor hos 14 patienter, medan 9 fall rapporterades med en kortare tid till debuten (< 7 dagar) inräknat 6 fall med en mycket kort tid till debuten på mellan 1 och 3 dagar. Nästan alla fall hade information om behandlingstiden med tetrazepam och i de flesta fall sågs en tid på upp till en månads behandling, medan tiden var mycket kort i 9 fall (mindre än 4 dagar).

Allvarliga hudbiverkningar med tetrazepam beskrivs också i den publicerade litteraturen^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Kutana oönskade händelser uppgavs också i svar från andra innehavare av godkännande för försäljning och i data inlämnade av berörda parter.

¹ Sanchez I et al. Stevens-Johnson-syndrom av tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57

² Camarasa JG et al. Tetrazepam-allergi upptäckt genom lapptest. *Contact Dermatitis* 1990;22:246

³ Quinones D et al. Fotodermatit av tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84

⁴ Bachmeyer C. Troliga läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom relaterade till tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8

⁵ Cabreizo Ballesteros et al. Erythema multiforme av tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6

⁶ Delesalle F et al. Toxisk epidermal nekrolys orsakad av tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480

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

⁸ Sanchez-Morillas L et al. Systemisk dermatit till följd av tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406

⁹ Blanco R et al. Fördröjd överkänslighet för tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1145-6

¹⁰ Lagnoui R et al. Fatal toxisk epidermal nekrolys förknippad med tetrazepam. *Therapie* 2001;56(2):187-96

Innehavaren av godkännande för försäljning framförde sin uppfattning om den möjliga mekanismen för hudreaktioner inducerade av tetrazepam: att en strukturell skillnad mellan tetrazepam och andra benzodiazepiner (dvs. den utbytta cyclohexenylringen i tetrazepam) kan vara förbunden med de olika kutana överkänslighetsreaktioner som ses för tetrazepam. Potentialen för nukleofil attack som föreslås i litteraturen (av *Barbaud et al, 2009*) överensstämmer med mekanismen som föreslås genom in silico-analys, och kan förklara den rapporterade bristen på korsreaktivitet mellan tetrazepam och andra benzodiazepiner hos patienter med kutana överkänslighetsreaktioner. Tetrazepams affinitet för hud kan förklara platsen för överkänslighetsreaktionen.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel övervägde riskminimeringsåtgärder, däribland reducering av behandlingstiden till 6 dagar och en begränsad indikation, för att minska risken för allvarliga hudbiverkningar. Andra riskminimeringsåtgärder såsom ändringar av produktinformationen (kontraindikationer, varningar), kommunikationsmaterial (patientinformationskort, brev till hälso- och sjukvårdspersonal) samt minskning av förpackningsstorleken övervägdes också under diskussionerna.

Vad gäller tetrazepams indikationer ifrågasatte kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel effekten av en reducering av behandlingstiden med tanke på potentialen för upprepad användning. Dessutom fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att de kliniska uppgifterna till stöd för nyttan av en behandlingstid på 6 dagar inte var tillräckligt robusta.

Med tanke på hur oförutsebar denna typ av biverkningar är, skulle en begränsad indikation inte vara en effektiv riskminimeringsåtgärd.

Möjligheten att använda ett patientinformationskort diskuterades även, men ansågs inte effektivt för att förhindra dessa typer av allvarliga hudbiverkningar av läkemedel.

Efter att ha bedömt samtliga föreslagna riskminimeringsåtgärder fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att de föreslagna åtgärderna, med tanke på risken för allvarliga hudbiverkningar med tetrazepam och deras oförutsebarhet, inte var tillräckliga för att reducera risken till en kliniskt acceptabel nivå.

Utifrån detta fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att tetrazepam, jämfört med läkemedlen av samma farmakologiska klass, är förknippat med en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar, däribland Stevens-Johnson-syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och DRESS-syndrom som kan vara livshotande och fatala.

Effekt

Tetrazepam är en benzodiazepin indicerat för smärtsamma kontrakturer vid reumatologi och vid spastiska syndrom i medlemsstaterna. Vissa medlemsstater har båda indikationerna.

Resultaten av kliniska studier vid användning av tetrazepam vid båda indikationerna har publicerats efter godkännandena för försäljning av tetrazepam. I huvudsak stöds effekten av tetrazepam vid indikationen smärtsamma kontrakturer främst av två små dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (*Arbus 1987* och *Salzmann 1993*) med 70 patienter totalt (50 patienter respektive 20 patienter). I dessa studier visades bara en begränsad effekt.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade även att de aktuella riktlinjerna inte tar upp användningen av tetrazepam vid indikationen spasticitet.

Effekten av tetrazepam jämfördes också med andra aktiva läkemedel i kontrollerade dubbelblinda studier: dessa studier visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vid de båda indikationerna.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att de tillgängliga effektuppgifterna, däribland data som lämnats in efter det ursprungliga godkännandet för försäljning, bara visade en mycket begränsad klinisk effekt av tetrazepam vid dess godkända indikationer.

Huvudsakliga slutsatser

¹¹ Thomas E et al. Akut generaliserad exantematisk pustulos till följd av tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122

Utifrån detta drog kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att tetrazepam är förknippat med säkerhetsproblem bestående av allvarliga, potentiellt fatala hudreaktioner och uppvisar begränsad klinisk effekt.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att de riskminimeringsåtgärder som diskuterades under bedömningen, inräknat reducering av behandlingstiden och begränsning av indikationen, inte var tillräckliga för att minska risken.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog därför slutsatsen av nytta-riskförhållandet för tetrazepam-innehållande läkemedel inte är gynnsamt.

Skäl till rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för tetrazepam-innehållande läkemedel.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat samtliga tillgängliga data för tetrazepam-innehållande läkemedel avseende risken för hudbiverkningar. I detta ingick data från medlemsstaterna och publicerade litteraturuppgifter som blev tillgängliga efter de ursprungliga godkännandena för försäljning, liksom svaren från innehavarna av godkännandet för försäljning och data inlämnade av berörda parter.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att allvarliga hudbiverkningar har rapporterats med tetrazepam, däribland fatala fall.
- Efter att ha granskat alla tillgängliga data fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att tetrazepam, jämfört med läkemedlen av samma farmakologiska klass, är förknippat med en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar inräknat Stevens-Johnson-syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och DRESS-syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms") som kan vara livshotande och fatala.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att de tillgängliga effektuppgifterna, inräknat data som lämnades in efter det ursprungliga godkännandet för försäljning, bara visade en mycket begränsad klinisk effekt av tetrazepam vid dess godkända indikationer.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att de riskminimeringsåtgärder som diskuterades under bedömningen, inräknat reducering av behandlingstiden och begränsning av indikationen, inte var tillräckliga för att minska risken för allvarliga hudreaktioner.

Med tanke på säkerhetsproblemen avseende allvarliga, potentiellt fatala, hudreaktioner och den begränsade effekten av tetrazepam, fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nytta-riskförhållandet för tetrazepam-innehållande läkemedel i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG inte längre anses gynnsamt.

Enligt bestämmelserna enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG, rekommenderar kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att godkännandena för försäljning av samtliga läkemedel i bilaga I tillfälligt upphävs.

Villkoren för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning anges i bilaga III.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha övervägt rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel av den 11 april 2013 i enlighet med artikel 107k.1 och 2 i direktiv 2001/83/EG och den muntliga förklaringen från en innehavare av godkännande för

försäljning den 22 april 2013, har CMD(h) fastslagit en ståndpunkt om tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av tetrazepam-innehållande läkemedel.

Villkoren för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning anges i bilaga III.