

Beograd, 20. januar 2014.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o povlačenju iz prometa lekova koji sadrže TETRAZEPAM**

Poštovani,

Kompanije SANOFI-AVENTIS d.o.o. i MIP Pharma d.o.o. u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), Vas ovim putem obaveštavaju o novim saznanjima vezanim za bezbednost primene tetrazepama.

### **Sažetak**

Nakon sprovedene reevaluacije odnosa koristi i rizika terapijske primene tetrazepama, na osnovu procene dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti tetrazepama sa posebnim osvrtom na rizik od ispoljavanja ozbiljnih kožnih reakcija, Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC) pri Evropskoj agenciji za lekove (EMA) je zaključio da je **tetrazepam povezan sa niskim ali u odnosu na druge benzodiazepine povećanim rizikom od ozbiljnih kožnih reakcija**, kao i da u svetlu identifikovanih rizika dostupni **podaci o efikasnosti tetrazepama nisu zadovoljavajuće robustni** i snažni da podrže njegovu upotrebu u odobrenim indikacijama: terapija bolnih mišićnih kontrakcija (kao što su bol u leđima i bol u vratu) i spasticiteta. PRAC je zaključio da odnos koristi i rizika za lekove koji sadrže tetrazepam više nije povoljan i preporučio da se za ove lekove **dozvole suspenduju u Evropskoj uniji**. U cilju podizanja suspenzije i vraćanja važenja dozvola na snagu potrebno da nosioci dozvola obezbede podatke kojima se identifikuje specifična grupa pacijenata kod kojih korist terapijske primene tetrazepama prevazilazi rizike. Evropska komisija je podržala stav o preporukama i donela odluku o suspenziji dozvola za lekove koji kao aktivnu supstancu sadrže tetrazepam u Evropskoj uniji.

Opisana mera se u Republici Srbiji odnosi na dva leka koja sadrže tetrazepam:

- **Myolastan**, film tableta, 50 mg; SANOFI-AVENTIS d.o.o.
- **Tetrazepam-MIP**, tableta, 50 mg; MIP Pharma d.o.o.

Na osnovu navedenih podataka, ALIMS je utvrdila da **odnos koristi i rizika ovih lekova u odobrenim indikacijama više nije povoljan** i predložila Ministarstvu zdravlja obustavljanje prometa i **povlačenje iz prometa** ovih lekova.

### **Preporuke za zdravstvene radnike**

Zbog ustanovljenog nepovoljnog odnosa koristi i rizika za tetrazepam, zdravstveni radnici ne bi trebalo da propisuju i izdaju lekove koji sadrže tetrazepam. Potrebno je da lekar razmotri druge dostupne terapijske opcije već na sledećoj lekarskoj kontroli pacijenta.

### **Dodatne informacije o proceni odnosa korist/rizik terapijske primene tetrazepama**

Tetrazepam je lek iz grupe benzodiazepina koji se koristi u terapiji bolnih mišićnih kontrakcija (kao što su bol u leđima i bol u vratu) i spasticiteta. Ponovna procena bezbednosti primene tetrazepama u EU pokrenuta je od strane Francuske agencije za bezbednost proizvoda za zdravstvo, a nakon registrovanja slučajeva ozbiljnih kožnih reakcija povezanih sa primenom ovog leka. Na osnovu procene svih dostupnih podataka u vezi sa rizikom od nastanka kožnih reakcija,

uključujući postmarketinške podatke, podatke iz literature, kao i raspoložive podatke o efikasnosti tetrazepama u odobrenim indikacijama, PRAC je zaključio sledeće:

- Polovina prijavljenih neželjenih reakcija na tetrazepam pripadala je poremećajima na nivou kože, od kojih su neki ozbiljni, životno ugrožavajući ili fatalni. Zabeležene ozbiljne kožne reakcije uključivale su **Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS)**, **toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)**, **erythema multiforme** i **lekom izazvan osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**. Ove reakcije se mogu javiti bilo kada u toku terapije, uključujući i kratkotrajnu primenu leka u preporučenim dozama.
- Rizik od ispoljavanja ozbiljnih kožnih reakcija pri primeni tetrazepama je nizak, ali veći u odnosu na druge benzodiazepine (moguće objašnjenje je razlika u hemijskoj strukturi tetrazepama i drugih benzodiazepina).
- Kada je u pitanju efikasnost tetrazepama, četiri studije su pokazale da nema razlike u efikasnosti između tetrazepama i drugih aktivnih supstanci u terapiji spasticiteta. Efikasnost u lečenju bolnih mišićnih kontrakcija podržana je uglavnom na osnovu dve male dvostruko slepe, placebo kontrolisane kliničke studije, koje su pokazale umerenu efikasnost.

Dakle, imajući u vidu rizik od ispoljavanja ozbiljnih, potencijalno fatalnih kožnih reakcija i ograničene podatke o efikasnosti tetrazepama, odnos koristi i rizika za tetrazepam se nadalje ne može smatrati pozitivnim.

U bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu ALIMS-a registrovano je 8 slučajeva neželjenih reakcija na tetrazepam. Do ispoljavanja neželjenih reakcija na nivou kože došlo je u dva slučaja: generalizovana urtikarija i egzantem po telu (oba slučaja su bila ozbiljnog karaktera, u kojima je nakon primene adekvatne terapije došlo do oporavka pacijenata). Nisu registrovani slučajevi SJS, TEN, *erythema multiforme* ili DRESS sindroma.

#### **Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a**, popunjavanjem **obrasca** za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)) i slanjem poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011/3951131) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije u vezi sa sprovođenjem bezbednosne mere opisane u ovom pismu i prijavljivanjem neželjenih reakcija, molimo Vas da nam se obratite koristeći dole navedene kontakt podatke.

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa tetrazepamom prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam na saradnji,



dr Marija Maksimović  
**SANOFI-AVENTIS d.o.o.**  
Španskih boraca 3/VI, 11070 Beograd  
tel: 011 22 25 920  
mob: 063 107 25 30  
e-mail: [marija.maksimovic@sanofi.com](mailto:marija.maksimovic@sanofi.com)



dr Aleksandra Bogomaz  
**MIP Pharma d.o.o.**  
Ugrinovački put 16, 11080 Beograd  
tel: 011 30 77 154  
mob: 063 600 442  
e-mail: [office@mip-pharma.com](mailto:office@mip-pharma.com)