

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА ИЛИ ИЗМЕНЕНИЕ НА
СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ В КРАТКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДОСТАВЕНИ ОТ ЕМА,
КЪДЕТО Е ПРИЛОЖИМО, КАТО СЕ ВЗЕМЕ ПРЕДВИД ВЪЗРАСТОВИЯТ ДИАПАЗОН
НА ОДОБРЕНАТА ПОПУЛАЦИЯ**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за супозитории, съдържащи терпенови производни (вж. Приложение I)

Супозиториите, съдържащи терпенови производни, са разрешени чрез национални процедури в Европа от 50-те години на XX в. и понастоящем са разрешени за употреба и се продават в седем държави-членки на ЕС. Тези продукти обичайно са показани за поддържащо лечение за доброкачествени (леки) остри бронхиални нарушения, в частност продуктивна и непродуктивна кашлица. След разглеждане на безопасността, завършено през май 2010 г. от френската национална лекарствена агенция за изследване на потенциалните неврологични рискове, представени основно от конвулсии, супозиториите, съдържащи терпенови производни (включително камфор, цинеол, ниаули, дива мащерка, терпинеол, терпин, цитрал, ментол и етерични масла от борови иглички, евкалипт и терпентин), са противопоказани във Франция при деца на възраст под 30 месеца и при деца с анамнеза за фебрилни гърчове или епилепсия. Впоследствие на 27 октомври 2010 г. Франция представя нотификация пред ЕМА, с което е започната процедура за сезиране по член 31, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, с цел оценяване на потенциалния неврологичен риск и неговото влияние върху съотношението полза-риск на супозиториите, съдържащи терпенови производни, при деца на възраст под 30 месеца. Процедурата започва през ноември 2010 г.

СНМР оценява съвкупността от подадените данни, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ).

СНМР разглежда по-конкретно данните относно супозиториите, съдържащи камфор, цинеол (евкалиптол) и ментол, ниаули, мащерка и цинеол, цитрал, цинеол (евкалиптол), борово етерично масло и гуаякол, терпентин и борова есенция. СНМР взема също предвид разглеждането на безопасността от 2010 г., проведено от френската национална лекарствена агенция.

Ползи

В държавите-членки, където са разрешени, супозиториите, съдържащи терпенови производни, се използват от десетилетия като лечение за доброкачествени остри бронхиални нарушения или състояния на орофарингеална конгестия и особено за непродуктивна кашлица. От предклинична и клинична гледна точка, най-проучените вещества са камфор, ментол и евкалиптол. Ефикасността се основава най-вече на традиционната употреба на тези продукти и се подкрепя от данни по отношение на фармакодинамичните свойства и на техните ефекти на потискане на кашлицата, както и на противовъзпалителни лекарства в предклиничните модели. Повечето от клиничните данни са получени от открити проучвания, както и от клиничната практика или от експертни становища. Липсват обаче данни от сравнителни проучвания (рандомизирани, двойно слепи и контролирани проучвания), обобщителни анализи или мета-анализи, сравняващи ефикасността на терпеновите производни, използвани по ректален път. Липсват също проучвания, фокусирани върху деца и кърмачета.

Рискове

Основните данни са получени от спонтанни съобщения, литературата и предклинични данни. СНМР разглежда няколко публикации, в които се потвърждава, че терпеновите производни могат да причинят конвулсии при хората. Съобщава се за някои нежелани лекарствени реакции при педиатричните пациенти, включително за някои сериозни нарушения на нервната система, включително конвулсии, тревожност, сънливост, хиперсомния, хипотония, дезориентация и халюцинации. Като се вземе предвид класификацията по системно-органични класове, съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са предимно нарушения на нервната система. Разпознати са също някои други увреждания, включително кожни и респираторни увреждания. Ректалните лезии, включително ректалното парене, са особено притеснителни поради своята тежест и тъй като представляват ограничаващ фактор за продължителността на лечението. СНМР отбелязва също, че поради статуса на отпускане без лекарско предписание на

тези лекарствени продукти може да се приеме, че съществува по-ниско съобщаване. Накрая са определени и грешки на нанасянето или на прилагането със случаи, при които приложената/предписаната супозитория не е подходяща за възрастта или теглото на детето.

СНМР също разглежда френската оценка на безопасността при употребата на супозитории, съдържащи терпенови производни, при деца, завършена през май 2010 г. В националната база данни за проследяване на лекарствената безопасност и периодичните доклади за безопасността са установени общо 92 случая на НЛР, като около 82% (76/92) от случаите са при деца на възраст под 30 месеца. Съобщено е за тридесет случая, свързани с неврологични нарушения и двадесет и един сериозни случая с правдоподобна връзка. За случаите, при които се съобщава времето на проява, неврологичните НЛР се появяват в деня на започване на терапията. Грешките с лекарствения препарат включват 5 неврологични НЛР. В повечето случаи грешките, свързани с прилагането на лекарството, включват употребата на лекарствена форма за деца, вместо на такава за кърмачета. Съобщава се за шест случая на местно дразнене и един случай на ректорегия с благоприятен изход, заедно с 12 случая на кожни НЛР и 2 случая на дихателни НЛР.

СНМР отбелязва също, че терпеновите производни, приложени по друг път на въвеждане (кожен и инхалационен), са свързани с рискове от неврологична, кожна и местна токсичност. Като признава липсата на преки сравнения по отношение на тези аспекти на супозиториите, съдържащи терпенови производни, и че супозиториите могат да бъдат терапевтична алтернатива при деца, които не понасят лечение с унгвенти, СНМР счита, че наличните данни потвърждават, че профилът на безопасност на терпеновите производни, използвани по ректален път при деца и кърмачета, е основание за опасения.

От гледна точка на механизма на действие, въз основа на фармакологичните свойства на терпеновите производни, тези вещества са неполярни (или липофилни) съединения, които демонстрират афинитет към неполярните структури в човешкия организъм. Това е особено обезпокоително при деца и кърмачета, които имат много малко телесна мазнина, тъй като тези вещества, вместо в телесната мазнина, преминават в централната нервна система (ЦНС), на практика единствената неполярна структура на тази възраст. Освен това се знае, че супозиториите се разпределят системно поради абсорбирането на продукта през ректалната лигавица, която е особено кръвоснабдена.

СНМР отбелязва също, че ограничените налични данни не позволяват да се установи дали има пряка връзка между приложената доза и наблюдаваните НЛР. СНМР счита, че това е обезпокоително особено в случаите, където деца са изложени на неподходящи дозировки или лекарствени форми на супозитории, например тъй като родителите са използвали супозитории, отпуснати за по-големи деца при по-малки деца или при кърмачета в семейството.

Мерки за минимизиране на риска

В оценката си СНМР изисква от притежателите на разрешение за употреба да предложат мерки за минимизиране на риска, за да се отстранят установените рискове. След като оценява предложенията, представени от притежателите на разрешение за употреба (включително въвеждане на специални предупреждения, по-ниско ограничение за минимално тегло, ограничаване на продължителността на лечението, противопоказание при случаи на анамнеза за прекарани гърчове или епилепсия и подчертаване на риска от взаимодействие с други продукти, съдържащи терпен, което може да доведе до повишен риск за неврологична нежелана лекарствена реакция), СНМР счита, че в допълнение към предложените мерки е необходимо противопоказание при деца на възраст под 30 месеца, за да се управлява задоволително профилът на риска при супозитории, съдържащи терпенови производни. СНМР също счита за необходимо продължителността на лечението при останалата одобрена педиатрична популация да бъде ограничена до 3 дни поради риска от ректално парене и рисковете, свързани с отлагането на терпеновите производни в тъканите и главния мозък (скоростта на метаболизиране и елиминиране е неизвестна поради липофилните им свойства), което може да доведе до невропсихични нарушения.

Съотношение полза-риск

След като взема предвид всички данни, предадени от притежателите на разрешение за употреба, свързани с употребата на супозитории, съдържащи терпенови производни, при деца на възраст под 30 месеца и като се вземат предвид данните, получени от френското разглеждане на безопасността от 2010 г., СНМР счита, че супозиториите, съдържащи терпенови производни, могат да предизвикат неврологични увреждания, особено гърчове, при деца на възраст под 30 месеца поради незрялост на централната нервна система, което води до по-голяма податливост на неврологична токсичност. В допълнение, супозиториите могат да бъдат свързани също с риск от ректално изгаряне. Мерките за минимизиране на риска, предложени от притежателите на разрешение за употреба, се считат за недостатъчни за свеждане на неврологичния риск до приемливо ниво при деца на възраст под 30 месеца.

При педиатричната популация е демонстрирана ограничена клинично значима ефикасност. Няма данни относно ефикасността при деца на възраст под 30 месеца.

Вследствие на това, като се взема предвид рискът от неврологична токсичност и другите нежелани реакции при педиатричната популация, СНМР счита, че съотношението полза-риск за супозиториите, съдържащи терпенови производни, при деца на възраст под 30 месеца не е положително при нормални условия на употреба.

Промени в информацията за продукта (ИП)

СНМР оценява ревизираните предложения за ИП, подадени от притежателите на разрешение за употреба. В частност, препоръките за минимална възраст варират от неонаталния период за някои продукти до 1 или дори 6 месеца за други. За да се отстранят на тези разлики и като се има предвид рискът от грешка в терапията, свързан с възрастта, СНМР решава да хармонизира някои точки от текстовете на информацията за продукта. Основните промени, които СНМР приема и които ще бъдат включени съответно в ИП на всички супозитории, съдържащи терпенови производни, според възрастовия диапазон, за който е предназначен продукта, са въведението в точка 4.3 „Противопоказания“ при деца на възраст под 30 месеца поради риск от неврологични увреждания, особено гърчове, както и при деца с анамнеза за фебрилни гърчове или епилепсия и при деца с анамнеза за скорошна аноректална лезия. В допълнение, продължителността на употреба е ограничена до 3 дни поради рисковете, свързани със отлагането на терпеновите производни в тъканите и мозъка, и поради риска от ректално парене.

Общо заключение

При достигане на становището си СНМР взема предвид всички налични данни относно безопасността на супозиториите, съдържащи терпенови производни, при педиатричните популации, като отбелязва ограничените данни за ефикасност при педиатричната популация, липсата на данни относно ефикасността при деца на възраст под 30 месеца, известната неврологична токсичност на терпеновите производни, риска от потенциално тежки неврологични и местни лезии и риска от грешки в терапията поради погрешна употреба на детски лекарствени форми при кърмачета.

СНМР заключава, че данните потвърждават опасенията, че супозиториите, съдържащи терпенови производни, могат да причинят неврологични увреждания, особено гърчове, при деца на възраст под 30 месеца. Тези опасения се подсилват от факта, че не могат да бъдат установени преки връзки между количеството на приложените терпенови производни и честотата или тежестта на нежеланите реакции. Клиничните доказателства демонстрират, че децата на възраст под 30 месеца са по-склонни към неврологични увреждания поради незрялост на централната нервна система, което води до повишена чувствителност на неврологична токсичност. В допълнение, при педиатричната популация е демонстрирана ограничена клинично значима ефикасност и няма данни относно ефикасността при деца на възраст под 30 месеца. Следователно, СНМР заключава, че употребата на супозитории, съдържащи

терпенови производни, трябва да бъде противопоказана при деца на възраст под 30 месеца, както и при деца с анамнеза за прекарани епилепсия или фебрилни гърчове и при деца с анамнеза за скорошна аноректална лезия. СНМР счита, че разрешенията за употреба с одобрен широк възрастов диапазон трябва да бъдат изменени, така че да е противопоказана употребата при деца на възраст под 30 месеца, а разрешения за употреба, където единственият възрастов диапазон е деца на възраст под 30 месеца, трябва да бъдат отменени.

Притежателите на разрешение за употреба и СНМР постигат съгласие текстът „Директна комуникация със здравните професионалисти“ за информиране на предписващите лекари за горепосочените противопоказания да бъде изпратен до съответните здравни професионалисти, включително фармацевти.

Основания за отмяна или изменение на съответните точки в кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката, където е приложимо, като се вземе предвид възрастовият диапазон на одобрената популация.

Като се има предвид, че

- СНМР взема предвид всички налични данни, включително френското проучване за безопасността от 2010 г.,
- Данните относно общата ефикасност са ограничени при педиатричната популация и липсват при деца на възраст под 30 месеца. Общите терапевтични ползи се считат за ограничени.
- Тежки нежелани лекарствени реакции, включително неврологични такива, основно гърчове, се свързват с употребата на супозитории, съдържащи терпенови производни, при деца на възраст под 30 месеца,
- Биологичната правдоподобност на повишената неврологична токсичност при деца на възраст под 30 месеца се счита за установена, поради незрялостта на централната нервна система, което води до по-висока чувствителност,
- Не може да се установи връзка доза-НЛР и наблюдаваният риск от неврологични нежелани лекарствени реакции не може да бъде отстранен задоволително с други мерки освен противопоказания при тази популация,
- СНМР заключава, че съотношението полза-риск за супозиториите, съдържащи терпенови производни, при деца на възраст под 30 месеца не е положително при нормални условия на употреба и че тяхното приложение трябва съответно да бъде противопоказано при тази възрастова популация, както и при деца с анамнеза за епилепсия или фебрилни гърчове или при деца с анамнеза за скорошна аноректална лезия,

СНМР препоръчва отмяна или изменение, където е приложимо, като се вземе предвид възрастовият диапазон на одобрената популация за разрешенията за употреба за супозитории, съдържащи терпенови производни (вж. Приложение I). Измененията в съответните точки на кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката са изложени в Приложение III.