

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ČI ZMĚN PŘÍSLUŠNÝCH ODDÍLŮ  
SOUHRNŮ ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH  
INFORMACÍ PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY  
S OHLEDEM NA VĚKOVÉ ROZMEZÍ SCHVÁLENÉ POPULACE**

## Vědecké závěry

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení čípků obsahujících terpenové deriváty (viz příloha I).**

Čípky obsahující terpenové deriváty byly v Evropě schvalovány vnitrostátními postupy již od 50. let 20. století a v současnosti jsou na trhu v sedmi členských státech EU. Tyto přípravky jsou obvykle indikovány k podpůrné léčbě při benigních (mírných) akutních onemocněních průdušek, zejména při produktivním a neproduktivním kašli. Poté, co francouzská národní agentura dokončila v květnu 2010 přezkoumání bezpečnosti, v němž zkoumala možná neurologická rizika představovaná zejména křečemi, byly ve Francii čípky obsahující terpenové deriváty (zahrnující kafr, cineol, niaouli, Thymus serpyllum, terpineol, terpin, citral, mentol a esenciální oleje z borového jehličí, eukalyptu a terpentýnu) kontraindikovány u dětí mladších 30 měsíců a u dětí s febrilními křečemi či epilepsií v anamnéze. Francie poté předložila dne 27. října 2010 oznámení, kterým zahájila postup přezkoumání podle čl. 31 odst. 2 směrnice 2001/83/ES za účelem vyhodnocení možného neurologického rizika a jeho dopadu na poměr přínosů a rizik čípků obsahujících terpenové deriváty u dětí mladších 30 měsíců. Postup přezkoumání byl zahájen v listopadu 2010.

Výbor CHMP vyhodnotil veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP zkoumal zejména údaje o čípcích obsahujících kafr, cineol (eukalyptol) a mentol, niaouli, Thymus vulgaris a cineol, citral, esenciální olej z borovice a guajakol, terpentýn a borovicovou esenci. Výbor CHMP rovněž zvážil přezkoumání bezpečnosti, který v roce 2010 provedla francouzská národní agentura.

### Přínosy

Čípky obsahující terpenové deriváty se v členských státech, v nichž jsou schváleny, používaly po desetiletí k léčbě benigních akutních onemocnění průdušek nebo stavů kongesce v orofaryngu, zejména při neproduktivním kašli. Kafr, mentol a eukalyptol, jsou látky, které byly nejvíce studovány jak z předklinického, tak z klinického hlediska. Účinnost je založena převážně na tradičním užívání těchto přípravků a je podpořena údaji o farmakodynamických vlastnostech a jejich účinky potlačujícími kašel a protizánětlivými účinky v předklinických modelech. Většina klinických údajů pochází z otevřených studií a rovněž z klinické praxe nebo odborných posudků. Nejsou však k dispozici klinické údaje získané ze srovnávacích studií (randomizovaných, dvojitě zaslepených a kontrolovaných studií), souhrnných analýz či metaanalýz srovnávajících účinnost terpenových derivátů podávaných per rectum, a také nejsou k dispozici žádné studie zaměřené na kojence či děti.

### Rizika

Hlavní údaje pocházely ze spontánních hlášení, literatury a předklinických údajů. Výbor CHMP přezkoumal několik publikací, které potvrzují fakt, že terpenové deriváty mohou u lidí vyvolat křeče. U pediatrických pacientů byla hlášena řada nežádoucích účinků léčivého přípravku, včetně závažných poruch nervového systému zahrnujících křeče, podrážděnost, somnolenci, hypersomni, hypotonii, dezorientaci a halucinace. Při zvážení všech tříd orgánových systémů patřily hlášené nežádoucí účinky léčivého přípravku převážně mezi poruchy nervového systému. Rovněž byly zjištěny další poruchy zahrnující poruchy kůže a respirační poruchy. Zvláštní obavy vzbuzují zejména léze konečníku, včetně pocitů pálení v konečníku, vzhledem k jejich závažnosti, a protože představují omezující faktor pro délku trvání léčby. Výbor CHMP rovněž poznamenal, že lze předpokládat nedostatečné hlášení v důsledku skutečnosti, že se jedná o léky prodávané volně, tj. bez předpisu. A nakonec byly rovněž zjištěny chyby ve výdeji či podávání těchto léků v případech, kdy podaný/předepsaný čípek nebyl vhodný pro věk či váhu dítěte.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal hodnocení bezpečnosti používání čípků obsahujících terpenové deriváty u dětí, které dokončila Francie v květnu 2010. V národní farmakovigilanční databázi a pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti bylo zjištěno celkem 92 případů nežádoucích účinků, z nichž se přibližně 82 % (76/92) vyskytlo u dětí mladších 30 měsíců. Třicet případů se týkalo neurologických poruch a bylo hlášeno 21 závažných případů s přesvědčivým vztahem. V případech, kde byla hlášena doba do nástupu nežádoucích účinků, se nežádoucí účinky objevily v den zahájení

léčby. Chyby v medikaci zahrnovaly 5 neurologických nežádoucích účinků. Ve většině případů chybné medikace se jednalo o použití lékové formy pro děti namísto lékové formy pro kojence. Bylo ohlášeno šest případů místního podráždění a jeden případ krvácení z konečníku s příznivým výsledkem, a rovněž 12 případů nežádoucích účinků léčivého přípravku na kůži a dva případy respiračních nežádoucích účinků.

Výbor CHMP rovněž poznamenal, že terpenové deriváty podávané jinou cestou (kožní nebo inhalační) jsou spojeny s rizikem neurologické, kožní a místní toxicity. Přestože výbor CHMP uznává, že nejsou k dispozici přímá srovnání čípků obsahujících terpenové deriváty s ohledem na tyto aspekty a čípky by mohly představovat léčebnou alternativu u dětí, které nesnáší léčbu mastmi, byl výbor CHMP toho názoru, že dostupné údaje potvrzují, že bezpečnostní profil terpenových derivátů podávaných per rectum u kojenců a dětí vzbuzuje obavy.

Z mechanistického pohledu na základě farmakologických vlastností terpenových derivátů se jedná o nepolární (neboli lipofilní) sloučeniny, které vykazují afinitu k nepolárním strukturám v lidském organismu. Tato skutečnost vyvolává mimořádné obavy u dětí a kojenců, kteří mají málo tukové hmoty, neboť tyto látky namísto toho přestupují do centrálního nervového systému (CNS), v podstatě jediné apolární struktury v tomto věku. Navíc je známo, že se čípky šíří systémově, neboť přípravek se vstřebává skrze rektální sliznici, která je obzvláště vaskularizovaná.

Výbor CHMP vzal rovněž na vědomí skutečnost, že omezené údaje, které jsou k dispozici, neumožňují stanovit, zda existuje přímý vztah mezi podávanou dávkou a pozorovaným nežádoucími účinky léčivého přípravku. Podle výboru CHMP tato skutečnost vzbuzuje obavy, zejména vezmou-li se v úvahu případy, kdy byly děti vystaveny nevhodné dávce či lékové formě čípku, například proto, že rodiče podali jiným mladším dětem nebo kojencům v rodině čípky, které byly určeny starším dětem.

#### Opatření k minimalizaci rizik

Výbor CHMP ve svém hodnocení požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby navrhli opatření na minimalizaci rizik, která by se zabývala zjištěnými riziky. Poté, co vyhodnotil návrhy předložené držiteli rozhodnutí o registraci (zahrnující zavedení zvláštních upozornění, nižšího hmotnostního limitu, omezení délky trvání léčby, kontraindikaci v případě křečí nebo epilepsie v anamnéze a upozornění na riziko interakce s jinými přípravky obsahujícími terpenové deriváty, jež by mohlo vést ke zvýšenému riziku neurologických nežádoucích účinků), výbor CHMP usoudil, že kromě navrhovaných opatření je nezbytná kontraindikace u dětí mladších 30 měsíců, aby bylo možné dostatečně zvládnout profil rizik čípků obsahujících terpenové deriváty. Výbor CHMP také považuje za nezbytné omezit trvání léčby u zbývajících schválených pediatrických populací na 3 dny vzhledem k riziku pocitu pálení v konečníku a rizikům souvisejícím s ukládáním terpenových derivátů ve tkáních a v mozku (rychlost metabolisme a eliminace není známa v důsledku jejich lipofilních vlastností), které může vést k neuropsychologickým poruchám.

#### Poměr přínosů a rizik

Poté, co výbor zvážil veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci týkající se použití čípků obsahujících terpenové deriváty u dětí mladších 30 měsíců, a poté, co vzal v úvahu údaje zjištěné během přezkumu bezpečnosti vedeného Francií v roce 2010, byl výbor CHMP toho názoru, že čípky obsahující terpenové deriváty mohou vyvolat neurologické poruchy, zejména křeče, u dětí mladších 30 měsíců, vzhledem k nezralosti centrálního nervového systému, která vede ke zvýšené citlivosti vůči neurologické toxicitě. Dále může být používání čípků spojeno s rizikem pocitů pálení v konečníku. Opatření k minimalizaci rizik navržená držiteli rozhodnutí o registraci se nepovažovala za dostačující ke snížení neurologického rizika u dětí mladších 30 měsíců na přijatelnou úroveň.

U pediatrické populace byla prokázána omezená klinicky významná účinnost. U dětí mladších 30 měsíců nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti.

Následkem toho výbor CHMP s ohledem na riziko neurologické toxicity a dalších nežádoucích příhod u pediatrické populace usoudil, že poměr přínosů a rizik čípků obsahujících terpenové deriváty není u dětí mladších 30 měsíců za běžných podmínek použití příznivý.

### ***Změny v údajích o přípravku***

Výbor CHMP posoudil přepracované návrhy údajů o přípravku předložené držiteli rozhodnutí o registraci. Lišila se zejména doporučení ohledně minimálního věku, a sice od novorozeneckého období u některých přípravků až po věk 1 či dokonce 6 měsíců u jiných přípravků. Aby se vyřešily tyto rozdíly a s ohledem na riziko chyby v medikaci týkající se věku, se výbor CHMP rozhodl sjednotit znění některých částí údajů o přípravku. Hlavní změnou, kterou výbor CHMP schválil a která se má náležitě začlenit do údajů o přípravku u všech čípků obsahujících terpenové deriváty v souladu s věkovou skupinou určenou pro daný přípravek, bylo zavedení kontraindikací v oddíle 4.3 u dětí mladších 30 měsíců vzhledem k riziku neurologických poruch, zejména křečů, a rovněž u dětí s febrilními křečemi či epilepsií v anamnéze a u dětí s nedávným výskytem anorektální léze. Dále bylo použití přípravku omezeno na 3 dny vzhledem k rizikům spojeným s ukládáním terpenových derivátů v tkáních a mozku a k riziku rozvoje pálení v konečníku.

### ***Celkový závěr***

Výbor CHMP vzal při vypracovávání svého stanoviska v úvahu veškeré dostupné údaje o bezpečnosti čípků obsahujících terpenové deriváty u různých skupin pediatrické populace, přičemž vzal na vědomí omezené údaje o účinnosti u pediatrické populace, chybějící údaje o účinnosti u dětí mladších 30 měsíců, známou neurologickou toxicitu terpenových derivátů, riziko potenciálně závažných neurologických a místních lézí a riziko chyb v medikaci způsobených nesprávným použitím dětských lékových forem u kojenců.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje potvrzují obavy, že čípky obsahující terpenové deriváty mohou vyvolat neurologické poruchy, zejména křeče, u dětí mladších 30 měsíců. K těmto obavám přispívá i skutečnost, že nebylo možné stanovit přímý vztah mezi kvantitou podaných terpenových derivátů a výskytem či závažností nežádoucích příhod. Klinické důkazy ukazují, že děti mladší 30 měsíců jsou náchylnější k neurologickým poruchám díky nezralosti centrálního nervového systému, jež vede k vyšší citlivosti vůči neurologické toxicitě. Navíc byla u pediatrické populace prokázána pouze omezená klinicky významná účinnost a u dětí mladších 30 měsíců nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že použití čípků obsahujících terpenové deriváty by mělo být kontraindikováno u dětí mladších 30 měsíců a rovněž u dětí s epilepsií nebo febrilními křečemi v anamnéze a u dětí s nedávným výskytem anorektální léze. Výbor CHMP byl toho názoru, že registrace se schváleným širokým věkovým rozmezím by se měly pozměnit tak, aby kontraindikovaly použití u dětí mladších 30 měsíců, a registrace, u nichž byly jedinou schválenou věkovou skupinou děti mladší 30 měsíců, by měly být zrušeny.

Držitelé rozhodnutí o registraci a výbor CHMP se rovněž shodli na znění přímého sdělení pracovníkům ve zdravotnictví, jež má informovat osoby, které přípravky předepisují, o výše schválených kontraindikacích, a jež se má rozeslat příslušným zdravotnickým pracovníkům, včetně lékárníků.

**Zdůvodnění zrušení či změn příslušných oddílů souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací registrací s ohledem na věkové rozmezí schválené populace.**

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje, včetně přezkumu bezpečnosti provedeného Francií v roce 2010,
- celkové údaje o účinnosti jsou u pediatrické populace nedostatečné a u dětí mladších 30 měsíců úplně chybí, byl celkový léčebný přínos považován za omezený;
- s použitím čípků obsahujících terpenové deriváty u dětí mladších 30 měsíců byly spojeny závažné nežádoucí účinky zahrnující neurologické příhody, zejména křeče,
- má se za to, že byla z biologického hlediska prokázána věrohodnost zvýšené neurologické toxicity u dětí mladších 30 měsíců díky nezralosti centrálního nervového systému, která vede k vyšší citlivosti,
- nebylo možné stanovit vztah mezi dávkou a nežádoucími účinky léčivého přípravku a pozorované riziko nežádoucích neurologických příhod nebylo možné dostatečně vyřešit jinými opatřeními než kontraindikacemi u této populace,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik čípků obsahujících terpenové deriváty u dětí mladších 30 měsíců není za běžných podmínek užití příznivý, a proto by jejich používání mělo být u této věkové skupiny kontraindikováno, a rovněž tak u dětí s epilepsií nebo febrilními křečemi v anamnéze a u dětí s nedávným výskytem anorektální léze,

výbor CHMP doporučil zrušení nebo změnu registrací čípků obsahujících terpenové deriváty, s ohledem na věkové rozmezí schválené populace (viz příloha I). Změny odpovídajících oddílů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací jsou uvedeny v příloze III.