

## **BILAG II**

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR  
TILBAGEKALDELSEN ELLER ÆNDRINGERNE AF DE RELEVANTE PUNKTER I  
PRODUKTRESUMÉET, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN FREMLAGT AF  
EMA, I BETRAGTNING AF ALDERSGRUPPEN FOR DEN GODKENDTE POPULATION**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af suppositorier indeholdende terpenderivater (se bilag I)

Suppositorier indeholdende terpenderivater er blevet godkendt via nationale procedurer i Europa siden 1950'erne og er for øjeblikket godkendt og markedsføres i syv EU-medlemsstater. Lægemidlerne er typisk indiceret til understøttende behandling af godartede (milde) akutte sygdomme i bronkierne, navnlig produktiv og nonproduktiv hoste. Efter en sikkerhedsvurdering foretaget i maj 2010 af det franske nationale organ med henblik på at undersøge potentielle neurologiske risici, hovedsageligt i form af kramper, blev suppositorier indeholdende terpenderivater (herunder kamfer, cineol, niaouli, vild timian, terpineol, terpin, citral, mentol og essentielle fyrrenåle-, eukalyptus- og terpentinolier) kontraindiceret i Frankrig til børn under 30 måneder og til børn med feberkrampe eller epilepsi i anamnesen. Frankrig indsendte efterfølgende en anmeldelse den 27. oktober 2010, der iværksatte en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med henblik på at vurdere den potentielle neurologiske risiko og dens indvirkning på risk/benefit-forholdet for suppositorier indeholdende terpenderivater til børn under 30 måneder. Proceduren blev indledt i november 2010.

CHMP vurderede alle de indsendte data fra indehaverne af markedsføringstilladelserne. CHMP så navnlig på data om suppositorier indeholdende kamfer, cineol (eucalyptol) og mentol, niaouli, vild timian og cineol, citral, cineol (eucapyptol), essentiel fyrrenåleolie og guajakol, terpentin og fyrrenåleolie. CHMP tog endvidere højde for sikkerhedsvurderingen fra 2010 foretaget af det franske nationale organ.

#### Fordele

I de medlemsstater, hvor de er godkendt, har suppositorier indeholdende terpenderivater været brugt i årtier til behandling af godartede akutte sygdomme i bronkierne eller kongestive tilstande i oropharynx, navnlig til nonproduktiv hoste. Kamfer, mentol og eucalyptol er de mest undersøgte stoffer set ud fra et præklinisk eller klinisk synspunkt. Virkningen er primært baseret på den traditionelle anvendelse af disse lægemidler og understøttes af data vedrørende farmakodynamiske egenskaber og af deres virkning som hostestillende og antiinflammatoriske lægemidler i prækliniske modeller. Størstedelen af de kliniske data er opnået ved hjælp af åbne undersøgelser samt data fra klinisk praksis eller ekspertudtalelser. Der er dog ikke opnået kliniske data fra sammenlignende undersøgelser (randomiserede, dobbeltblindede og kontrollerede undersøgelser), poolede analyser eller metaanalyser, der sammenligner virkningen af terpenderivater indgivet rektalt, og der findes ingen tilgængelige undersøgelser med fokus på spædbørn og børn.

#### Risici

De vigtigste data blev opnået via spontane indberetninger, litteraturen og prækliniske data. CHMP gennemgik en række publikationer, hvori det blev bekræftet, at terpenderivater kan fremkalde kramper hos mennesker. Der blev indberettet en række bivirkninger hos pædiatriske patienter, herunder alvorlige sygdomme i det centrale nervesystem, herunder kramper, uro, somnolens, hypersomni, hypotoni, desorientering og hallucinationer. Hvis der tages højde for alle systemorganklasser, var de bivirkninger, der blev indberettet, primært sygdomme i det centrale nervesystem. Der blev også identificeret andre sygdomme, herunder hudsygdomme og åndedrætslidelser. Rektale læsioner, herunder rektal brænden, giver særlig anledning til bekymring på grund af deres sværhed, og fordi de udgør en begrænsende faktor i forbindelse med behandlingsvarigheden. CHMP bemærkede også, at der kan antages at være underindberetning på grund af præparaternes håndkøbsstatus. Endelig blev der identificeret doserings- eller administrationsfejl med tilfælde, hvor det administrerede/ordnede suppositorium ikke var egnet til barnets alder eller vægt.

CHMP gennemgik også den franske sikkerhedsvurdering af anvendelsen af suppositorier indeholdende terpenderivater til børn, der blev afsluttet i maj 2010. Der blev identificeret i alt 92 tilfælde af bivirkninger i den nationale lægemiddelovervågningsdatabase og de periodiske sikkerhedsopdateringer, hvoraf ca. 82 % (76/92) af disse tilfælde forekom hos børn under 30 måneder.

Der blev indberettet 30 tilfælde med relation til neurologiske sygdomme og 21 alvorlige tilfælde med plausibel forbindelse. For de tilfælde, hvor symptomdebuten blev indberettet, forekom de neurologiske bivirkninger på den dag, hvor behandlingen blev påbegyndt. Medicineringsfejlene omfattede fem neurologiske bivirkninger. I de fleste tilfælde skyldtes medicineringsfejlene anvendelsen af en børneformulering i stedet for en spædbarnsformulering. Der blev indberettet seks tilfælde af lokal irritation og et tilfælde af blodig afføring med gunstigt udfald samt 12 tilfælde af kutane bivirkninger og to tilfælde af bivirkninger i luftvejene.

CHMP bemærkede endvidere, at terpenderivater, der administreres via anden indgivelsesvej (kutant og gennem inhalering), er forbundet med risici for neurologisk toksicitet, hudtoksicitet og lokal toksicitet. CHMP anerkender, at der mangler direkte sammenligninger af suppositorier indeholdende terpenderivater med hensyn til disse aspekter, og at suppositorier kan være et behandlingsalternativ til børn, som ikke tåler behandling med salver, men mener, at de tilgængelige data bekræfter, at sikkerhedsprofilen for terpenderivater, der indgives rektalt, ved spædbørn og børn giver anledning til bekymring.

Fra et mekanistisk synspunkt med udgangspunkt i terpenderivaters farmakologiske egenskaber er disse stoffer nonpolære (eller lipofile) forbindelser, som udviser en affinitet til nonpolære strukturer i den menneskelige krop. Dette giver især anledning til bekymring ved børn og spædbørn, som har meget lidt fedtmasse, eftersom disse stoffer passerer ind i det centrale nervesystem, der i den alder praktisk talt er den eneste apolære struktur. Suppositorier er desuden kendt for at fordele sig systemisk på grund af lægemidlets absorption via den rektale slimhinde, som er særligt vaskulariseret.

CHMP bemærkede endvidere, at de begrænsede tilgængelige data gør det umuligt at fastslå, om der er et direkte forhold mellem den administrerede dosis og de observerede bivirkninger. CHMP anså dette for at være bekymrende, især når man overvejer de tilfælde, hvor børn blev eksponeret for en utilstrækkelig dosis eller forkert formulering, f.eks. fordi forældre anvender suppositorier, der egentlig er udleveret til ældre børn, til yngre børn eller spædbørn i familien.

#### Foranstaltninger til risikominimering

I forbindelse med sin vurdering bad CHMP indehaverne af markedsføringstilladelse om at komme med forslag til foranstaltninger til risikominimering, der tager højde for de identificerede risici. Efter at have vurderet de forslag, som indehaverne af markedsføringstilladelse har fremsat (herunder tilføje særlige advarsler, en lavere vægtgrænse, begrænsning af behandlingsvarigheden, en kontraindikation for kramper eller epilepsi i anamnesen og fremhævelse af risikoen for interaktion med andre lægemidler indeholdende terpenderivater, som kunne medføre en øget risiko for neurologiske bivirkninger), konkluderede CHMP, at det, for at styre risikoprofilen for suppositorier indeholdende terpenderivater tilstrækkeligt, ud over de foreslåede foranstaltninger var nødvendigt med en kontraindikation for børn under 30 måneder. CHMP fandt det endvidere nødvendigt at begrænse behandlingsvarigheden for den tilbageværende godkendte pædiatriske population til 3 dage på grund af risikoen for rektal brænden og risikoen forbundet med ophobning af terpenderivater i vævene og i hjernen (disse forbindelsers metaboliserings- og udskilleleshastighed kendes ikke som følge af deres lipofile egenskaber), som kan medføre neuropsykologiske sygdomme.

#### Benefit/risk-forholdet

CHMP har analyseret alle de indsendte data fra indehaverne af markedsføringstilladelse vedrørende anvendelsen af suppositorier indeholdende terpenderivater til børn under 30 måneder og har medtaget de data, der blev identificeret i den franske sikkerhedsvurdering fra 2010, og er af den opfattelse, at suppositorier indeholdende terpenderivater kan fremkalde neurologiske sygdomme, især kramper, hos børn under 30 måneder, fordi det centrale nervesystems umodenhed kan medføre en højere følsomhed over for neurologisk toksicitet. Suppositorier kan ligeledes være forbundet med en risiko for rektal brænden. De af indehaverne af markedsføringstilladelse foreslåede foranstaltninger til risikominimering blev betragtet som værende utilstrækkelige med hensyn til at nedbringe de neurologiske risici til et acceptabelt niveau hos børn under 30 måneder.

Hos den pædiatriske population er kun påvist begrænset klinisk relevant virkning. For børn under 30 måneder foreligger der ingen data om virkning..

Som følge heraf vurderede CMPH under medtagelse af risikoen for neurologisk toksicitet og andre utilsigtede hændelser hos den pædiatriske population, at benefit/risk-forholdet for suppositorier indeholdende terpendervater hos børn under 30 måneder ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

### ***Ændringer i produktinformationen***

CHMP vurderede de reviderede forslag til produktinformationen, der er fremsat af indehaverne af markedsføringstilladelseerne. Især den anbefalede minimumsalder varierede fra den neonatale periode for nogle lægemidler til en 1 eller sågar 6 måneder for andre. For at afhjælpe disse forskelle og tage højde for risikoen for medicineringsfejl relateret til alder, besluttede CHMP at harmonisere visse afsnit af produktinformationsteksterne. De vigtigste ændringer, som CHMP har godkendt, og som, hvis det er relevant, skal medtages i produktinformationen for alle suppositorier indeholdende terpendervater, afhængigt af den tilsigtede aldersgruppe for lægemidlet, var tilføjelsen i afsnit 4.3 om kontraindikationer til børn under 30 måneder på grund af risikoen for neurologiske lidelser, især kramper, så vel som til børn, der har feberkramper eller epilepsi i anamnesen, og til børn med anorektale læsioner i den nylige anamnese. Derudover blev anvendelsens varighed begrænset til 3 dage på grund af risici i relation til terpendervaters lagring i væv og hjerne og risikoen for rektal brænden.

### ***Samlet konklusion***

CHMP nåede frem til sin udtalelse ved at tage højde for alle tilgængelige data om sikkerheden af suppositorier indeholdende terpendervater hos pædiatriske populationer og bemærkede de begrænsede data om virkningen hos den pædiatriske population, manglende data om virkningen hos børn under 30 måneder, terpendervaters kendte neurologiske toksicitet, risikoen for potentielt alvorlige neurologiske og lokale læsioner og risikoen for medicineringsfejl i forbindelse med fejlagtig brug af børneformuleringer til spædbørn.

CHMP konkluderede, at dataene bekræfter bekymringerne for, at suppositorier, der indeholder terpendervater, kan fremkalde neurologiske sygdomme, især kramper, hos børn under 30 måneder. Disse bekymringer bestyrkes af, at der ikke kunne påvises en direkte forbindelse mellem mængden af terpendervater, der administreres, og forekomsten eller sværhedsgraden af de utilsigtede hændelser. Den kliniske dokumentation viser, at børn under 30 måneder er mere udsatte med hensyn til neurologiske sygdomme på grund af det centrale nervesystems umodenhed, der medfører en højere modtagelighed over for neurologisk toksicitet. Endvidere er der kun påvist begrænset relevant klinisk virkning i den pædiatriske population, og der foreligger ingen data om virkning hos børn under 30 måneder.. CHMP konkluderede derfor, at brugen af suppositorier indeholdende terpendervater bør kontraindiceres til børn under 30 måneder samt til børn, der har epilepsi eller feberkramper i anamnesen, og til børn, der i den nylige anamnese har anorektale læsioner. CHMP var af den opfattelse, at markedsføringstilladelse, hvor der er givet tilladelse til en bred aldersgruppe, bør ændres, så anvendelse til børn under 30 måneder kontraindiceres, mens markedsføringstilladelse, hvor den eneste godkendte aldersgruppe er børn under 30 måneder, bør tilbagekaldes.

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne og CHMP blev endvidere enige om ordlyden af en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren, der skal informere behandlere om de ovenfor aftalte kontraindikationer og sendes til relevante fagfolk i sundhedssektoren, herunder apoteker.

### **Begrundelser for tilbagekaldelse eller ændring af relevante punkter i produktresuméer, etikettering og indlægssedler til markedsføringstilladelseerne, der er relevante i betragtning af aldersgruppen for den godkendte population.**

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP vurderede alle de tilgængelige data, herunder den franske sikkerhedsvurdering fra 2010
- Alt i alt er data vedrørende virkning hos den pædiatriske population sparsomme og mangler helt hos børn under 30 måneder. Den overordnede terapeutiske fordel blev anset for at være begrænset.
- Alvorlige bivirkninger, herunder neurologiske hændelser, primært kramper, har været forbundet med anvendelsen af suppositorier indeholdende terpenderivater til børn under 30 måneder
- Den biologiske plausibilitet af en øget neurologisk toksicitet hos spædbørn og børn under 30 måneder blev anset for at være fastslået på grund af det uudviklede centrale nervesystem, hvilket medfører en højere modtagelighed over for neurologisk giftighed
- Der kunne ikke påvises en forbindelse mellem dosis og bivirkninger, og den observerede risiko for neurologiske utilsigtede hændelser kunne ikke imødegås på anden måde end gennem kontraindikationer for denne population
- CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for suppositorier indeholdende terpenderivater til børn under 30 måneder ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser, og at brugen af dem derfor skal kontraindiceres til denne aldersgruppe samt til børn, der har epilepsi eller feberkramper i anamnesen, og til børn, der i den nylige anamnese har anorektale læsioner,

har CHMP anbefalet tilbagekaldelse eller ændring, alt efter hvad der er relevant, når der tages hensyn til den godkendte populations aldersgruppe, af markedsføringstilladelseerne for suppositorier indeholdende terpenderivater (se bilag I). Ændringerne af de relevante punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III.