

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING OF, IN
VOORKOMEND GEVAL, DE WIJZIGINGEN VAN DE BETREFFENDE RUBRIEKEN VAN
DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMA, REKENING HOUDEND MET DE
LEEFTIJDGROEP VAN DE GOEDGEKEURDE POPULATIE**

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van zetpillen die terpeenderivaten bevatten (zie bijlage I).

Zetpillen die terpeenderivaten bevatten, zijn sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw via nationale procedures in Europa goedgekeurd en zijn momenteel in zeven EU-lidstaten goedgekeurd en in de handel verkrijgbaar. De middelen zijn doorgaans geïndiceerd voor ondersteunende behandeling van goedaardige (lichte) acute bronchiale aandoeningen, met name productieve en niet-productieve hoest. Na een in mei 2010 door het Franse geneesmiddelenbureau voltooide veiligheidsbeoordeling van mogelijke neurologische risico's, hoofdzakelijk convulsies, werden zetpillen die terpeenderivaten bevatten (waaronder kamfer, cineol, niaouli, wilde tijm, terpineol, terpine, citral, menthol en essentiële oliën van pijnboomnaalden, eucalyptus en terpentijn) in Frankrijk gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 30 maanden en bij kinderen met een voorgeschiedenis van convulsies met koorts of van epilepsie. Frankrijk diende vervolgens op 27 oktober 2010 een verzoek in tot een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG ter beoordeling van het mogelijke neurologische risico en de invloed ervan op de baten-risicoverhouding van zetpillen die terpeenderivaten bevatten, bij kinderen jonger dan 30 maanden. De procedure werd in november 2010 gestart.

Het CHMP heeft het totaal van de door de vergunninghouders verstrekte gegevens beoordeeld. Het CHMP bestudeerde met name de gegevens over zetpillen die kamfer, cineol (eucalyptol) en menthol, niaouli, thymus vulgaris en cineol, citral, cineol (eucalyptol), essentiële pijnboomolie en guaiacol, terpentijn en pijnboomessence bevatten. Het CHMP heeft ook de in 2010 door het Franse geneesmiddelenbureau uitgevoerde veiligheidsbeoordeling in aanmerking genomen.

Voordelen

Zetpillen die terpeenderivaten bevatten, worden in lidstaten waar ze zijn goedgekeurd, al decennia gebruikt voor de behandeling van goedaardige acute bronchiale aandoeningen of orofaryngeale congestieve aandoeningen, met name voor niet-productieve hoest. Kamfer, menthol en eucalyptol zijn preklinisch en klinisch gezien de vaakst onderzochte stoffen. De werkzaamheid wordt voornamelijk gebaseerd op traditioneel gebruik van deze middelen en ondersteund door gegevens omtrent farmacodynamische eigenschappen en door de effecten ervan als hoestonderdrukkende en ontstekingsremmende geneesmiddelen in preklinische modellen. De meeste klinische gegevens komen uit open onderzoeken of uit gegevens uit de klinische praktijk of het oordeel van deskundigen. Er zijn echter geen klinische gegevens die afkomstig zijn uit vergelijkende onderzoeken (gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met controlegroep), gepoolde analyses of meta-analyses waarin de werkzaamheid van rectaal toegediende terpeenderivaten wordt vergeleken. Er zijn ook geen op zuigelingen of kinderen gerichte onderzoeken beschikbaar.

Risico's

De voornaamste gegevens zijn verkregen uit spontane meldingen, de literatuur en preklinische gegevens. Het CHMP bestudeerde een aantal publicaties waarin werd bevestigd dat terpeenderivaten bij mensen convulsies kunnen veroorzaken. Er werd een aantal bijwerkingen bij pediatrische patiënten gemeld, waaronder ernstige zenuwstelselaandoeningen zoals convulsies, agitatie, slaperigheid, hypersomnie, hypotonie, desoriëntatie en hallucinatie. Alle systeem/orgaanklassen in aanmerking nemend, waren de gemelde bijwerkingen voornamelijk zenuwstelselaandoeningen. Andere vastgestelde aandoeningen waren onder andere huidaandoeningen en luchtwegaandoeningen. Met name rectale laesies, waaronder rectale brandwonden, zijn zorgwekkend vanwege de ernst ervan en omdat ze beperkend zijn voor de behandelingsduur. Het CHMP merkte ook op dat onderrapportage aannemelijk is, omdat de middelen zonder recept verkrijgbaar zijn. Ten slotte werden er ook fouten bij de verstrekking of toediening vastgesteld in gevallen waarbij de toegediende of voorgeschreven zetpil niet geschikt was voor de leeftijd of het gewicht van het kind.

Het CHMP bestudeerde ook de in mei 2010 voltooide Frans veiligheidsbeoordeling over het gebruik van zetzpillen die terpeenderivaten bevatten, bij kinderen. Er werden in totaal 92 gevallen van bijwerkingen in de nationale databank voor geneesmiddelbewaking en de periodieke veiligheidsverslagen vastgesteld, waarbij ongeveer 82% (76/92) van deze gevallen bij kinderen jonger dan 30 maanden optrad. Er werden 30 gevallen van neurologische aandoeningen en 21 ernstige gevallen met een plausibel verband gerapporteerd. In de gevallen waarbij de tijd tot aanvang werd gerapporteerd, traden de neurologische bijwerkingen op de dag van aanvang van behandeling op. Bij medicatiefouten werden 5 neurologische bijwerkingen gerapporteerd. In de meeste gevallen ging het bij medicatiefouten om het gebruik van een formulering voor kinderen in plaats van de formulering voor zuigelingen. Er werden zes gevallen van plaatselijke irritatie en één geval van rectorragie met gunstige afloop gemeld, samen met twaalf gevallen van bijwerkingen met betrekking tot de huid en twee gevallen van bijwerkingen met betrekking tot de luchtwegen.

Het CHMP merkte ook op dat via een andere toedieningsweg (via de huid of via inademing) toegediende terpeenderivaten verbonden zijn met risico's van neurologische en plaatselijke toxiciteit, en toxiciteit voor de huid. Hoewel werd erkend dat er ten aanzien van deze aspecten geen rechtstreekse vergelijkingen van zetzpillen die terpeenderivaten bevatten, beschikbaar zijn en dat zetzpillen een behandelingsalternatief kunnen vormen voor kinderen die een behandeling met zalven niet verdragen, was het CHMP van oordeel dat de beschikbare gegevens bevestigen dat het veiligheidsprofiel van rectaal toegediende terpeenderivaten bij zuigelingen en kinderen zorgwekkend is.

Vanuit mechanistisch oogpunt zijn terpeenderivaten, uitgaande van de farmacologische eigenschappen ervan, niet-polaire (of lipofiele) verbindingen die affiniteit hebben met niet-polaire structuren in het menselijk lichaam. Dit is een punt van zorg bij kinderen en zuigelingen, die weinig vetmassa hebben, omdat deze stoffen zich in plaats daarvan bewegen naar het centraal zenuwstelsel (CZS), vrijwel de enige apolaire lichaamsstructuur in die leeftijd. Bovendien is bekend dat zetzpillen zich systemisch verspreiden, doordat het middel wordt geabsorbeerd door het bijzonder goed gevasculariseerde rectale slijmvlies.

Het CHMP merkte ook op dat het vanwege de beperkte beschikbare gegevens onmogelijk is vast te stellen of er een rechtstreeks verband bestaat tussen de toegediende dosis en de waargenomen bijwerkingen. Het CHMP achtte dit een punt van zorg, met name gezien de gevallen waarin kinderen werden blootgesteld aan een ongeschikte dosis of zetzpilformulering, bijvoorbeeld omdat ouders de voor oudere kinderen verstrekte zetzpillen gebruikten voor andere, jongere kinderen of zuigelingen in het gezin.

Risicominimaliserende maatregelen

Bij zijn beoordeling heeft het CHMP de vergunninghouders verzocht risicominimaliserende maatregelen voor te stellen om de vastgestelde risico's aan te pakken. Na beoordeling van de door de vergunninghouders ingediende voorstellen (waaronder het invoegen van bijzondere waarschuwingen, een lagere gewichtsgrens, beperking van de behandelingsduur, een contra-indicatie in geval van een voorgeschiedenis van convulsies of epilepsie, en het benadrukken van het risico van interactie met andere middelen die terpeenderivaten bevatten, die zou kunnen leiden tot een verhoogd risico van neurologische bijwerkingen), concludeerde het CHMP dat er naast de voorgestelde maatregelen een contra-indicatie bij kinderen jonger dan 30 maanden nodig was om passend om te gaan met het risicoprofiel van zetzpillen die terpeenderivaten bevatten. Het CHMP achtte het ook noodzakelijk om de behandelingsduur in de rest van de goedgekeurde pediatrie populatie te beperken tot 3 dagen wegens het risico op rectale branding en de risico's die verbonden zijn met de opslag van terpeenderivaten in weefsels en de hersenen (vanwege de lipofiele eigenschappen ervan is de snelheid van het metabolisme en de uitscheiding onbekend) die kan leiden tot neuropsychologische aandoeningen.

Baten-risicoverhouding

Na bestudering van alle door de vergunninghouders verstrekte gegevens over het gebruik van zepillen die terpeenderivaten bevatten, bij kinderen jonger dan 30 maanden, en rekening houdend met de in de Franse veiligheidsbeoordeling van 2010 vastgestelde gegevens, was het CHMP van oordeel dat zepillen die terpeenderivaten bevatten, neurologische aandoeningen, met name convulsies, kunnen opwekken bij kinderen jonger dan 30 maanden vanwege de onvolgroeidheid van het centraal zenuwstelsel en de daarmee samenhangende hogere vatbaarheid voor neurologische toxiciteit. Daarnaast kunnen de zepillen ook een risico van rectale brandwonden meebrengen. De door de vergunninghouders voorgestelde risicominimaliserende maatregelen werden geacht ontoereikend te zijn om het neurologisch risico voor kinderen jonger dan 30 maanden tot een aanvaardbaar niveau te verlagen.

Er is beperkte klinisch relevante werkzaamheid aangetoond in de pediatrie populatie. Er zijn geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 30 maanden.

Rekening houdend met het risico van neurologische toxiciteit en andere bijwerkingen in de pediatrie populatie, concludeerde het CHMP daarom dat de baten-risicoverhouding van zepillen die terpeenderivaten bevatten, bij kinderen jonger dan 30 maanden en onder normale gebruiksvoorwaarden niet positief is.

Wijzigingen van de productinformatie

Het CHMP heeft de door de vergunninghouders ingediende wijzigingsvoorstellen voor de productinformatie beoordeeld. Met name de aanbevelingen omtrent de minimumleeftijd varieerde van pasgeboren voor sommige middelen tot één of zelfs zes maanden voor andere. Om deze verschillen aan te pakken en rekening te houden met het risico van medicatiefouten ten aanzien van leeftijd, heeft het CHMP besloten bepaalde rubrieken van de productinformatie te harmoniseren. De voornaamste wijziging die door het CHMP is goedgekeurd en die relevant is voor de productinformatie van alle zepillen die terpeenderivaten bevatten, naargelang van de bedoelde leeftijdsgroep van het middel, was de invoeging in rubriek 4.3 van contra-indicaties bij kinderen jonger dan 30 maanden vanwege het risico op neurologische aandoeningen, met name convulsies, evenals bij kinderen met een voorgeschiedenis van convulsies met koorts of van epilepsie en bij kinderen met een recente voorgeschiedenis van anorectale laesies. Daarnaast werd de gebruiksduur beperkt tot drie dagen vanwege het risico verbonden met de opslag van terpeenderivaten in weefsels en de hersenen, en het risico van rectale brandwonden.

Algehele conclusie

Bij de vaststelling van zijn advies heeft het CHMP rekening gehouden met het totaal aan beschikbare gegevens over de veiligheid van zepillen die terpeenderivaten bevatten, in pediatrie populaties. Daarbij is gelet op de beperkte werkzaamheidsgegevens in de pediatrie populatie, het gebrek aan werkzaamheidsgegevens bij kinderen jonger dan 30 maanden, de bekende neurologische toxiciteit van terpeenderivaten, het risico van mogelijk ernstige neurologische en plaatselijke laesies en het risico van medicatiefouten als gevolg van het verkeerde gebruik van formuleringen voor kinderen bij zuigelingen.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de gegevens de bezorgdheid dat zepillen die terpeenderivaten bevatten, neurologische aandoeningen, met name convulsies, kunnen veroorzaken bij kinderen jonger dan 30 maanden, bevestigen. Deze bezorgdheid wordt versterkt door het feit dat er geen rechtstreeks verband kon worden vastgesteld tussen de hoeveelheid toegediende terpeenderivaten en het optreden of de ernst van de bijwerkingen. Uit klinische gegevens blijkt dat kinderen jonger dan 30 maanden vatbaarder zijn voor neurologische aandoeningen vanwege de onvolgroeidheid van het centraal zenuwstelsel en daarmee voor neurologische toxiciteit. Daarnaast is er beperkte klinisch relevante werkzaamheid in de pediatrie populatie aangetoond en zijn er geen werkzaamheidsgegevens voor kinderen jonger dan 30 maanden beschikbaar. Het CHMP heeft daarom geconcludeerd dat het gebruik van zepillen die terpeenderivaten bevatten, moet worden gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan

30 maanden en bij kinderen met een voorgeschiedenis van epilepsie of van convulsies met koorts en bij kinderen met een recente voorgeschiedenis van anorectale laesies. Het CHMP was van oordeel dat de handelsvergunningen met een brede goedgekeurde leeftijdsgroep moeten worden gewijzigd door het contra-indiceren van het gebruik bij kinderen jonger dan 30 maanden, terwijl de handelsvergunningen waarbij de enige goedgekeurde leeftijdsgroep jonger dan 30 maanden is, moeten worden ingetrokken.

De vergunninghouders en het CHMP zijn het ook eens geworden over de formulering van een bericht ten behoeve van de rechtstreeks betrokken gezondheidswerkers bedoeld om naar artsen, apothekers en medisch personeel te worden gestuurd om de voorschrijvers op de hoogte te stellen van de bovenstaande contra-indicaties.

Redenen voor de intrekking of, in voorkomend geval, de wijzigingen van de betreffende rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter van de handelsvergunningen, rekening houdend met de leeftijdsgroep van de goedgekeurde populatie.

Overwegende dat

- het CHMP het totaal aan beschikbare gegevens, waaronder de Franse veiligheidsbeoordeling uit 2010, heeft bestudeerd;
- de algehele werkzaamheidsgegevens voor de pediatrie populatie beperkt zijn en voor kinderen jonger dan 30 maanden afwezig zijn. In het algemeen werd het therapeutisch voordeel als beperkt beschouwd;
- er ernstige bijwerkingen zijn, waaronder neurologische voorvallen en met name convulsies, verbonden met het gebruik van zetpillen die terpeenderivaten bevatten, bij kinderen jonger dan 30 maanden;
- de biologische aannemelijkheid van de hogere neurologische toxiciteit bij kinderen jonger dan 30 maanden, vanwege de onvolgroeidheid van het centraal zenuwstelsel en daarmee een hogere vatbaarheid, erkend is;
- er geen verband tussen dosis en bijwerking kon worden vastgesteld en het waargenomen risico van neurologische bijwerkingen niet afdoende kon worden aangepakt door maatregelen anders dan contra-indicaties voor deze populatie;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van zetpillen die terpeenderivaten bevatten, bij kinderen jonger dan 30 maanden onder normale gebruiksvoorwaarden niet positief is, en dat het gebruik daarom moet worden gecontra-indiceerd bij deze populatie en bij kinderen met een voorgeschiedenis van epilepsie of van convulsies met koorts en bij kinderen met een recente voorgeschiedenis van anorectale laesies,

heeft het CHMP aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen van zetpillen die terpeenderivaten bevatten, (zie bijlage I) in te trekken of in voorkomend geval te wijzigen, rekening houdend met de leeftijdsgroep van de goedgekeurde populatie. De wijzigingen die moeten worden opgenomen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn in bijlage III uiteengezet.