

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE ASJAKOHASTE
JAOTISTE HEAKSKIIDETUD POPULATSIOONI VANUSEVAHEMIKU ARVESSE
VÕTMISEKS TÜHISTAMISE VÕI MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Terpeeniderivaate sisaldavatele rektaalsuposiitidele on riiklike menetluste teel antud Euroopas müügilube alates 1950. aastatest ning praegu on ravimitel müügiluba ja neid turustatakse Euroopa Liidu 7 liikmesriigis. Ravimid on tavaliselt näidustatud bronhaalsete healoomuliste (kergete) akuutsete häirete, eelkõige produktiivse ja mitteproduktiivse köha toetusraviks. Pärast 2010. aasta mais valminud ohutusülevaadet, mille koostas Prantsusmaa ravimiamet võimalike neuroloogiliste riskide uurimiseks, mis väljendusid peamiselt krampidena, vastunäidustati terpeeniderivaate (sh kamprit, tsineooli, melaleukat, nõmm-liivateed, terpineooli, terpiini, tsitraali, mentooli ning eeterlike männiokka- ja eukalüptiõlised ning tärpentiini) sisaldavad rektaalsuposiidid Prantsusmaal alla 30 kuu vanustel lastel ja lastel, kellel on anamneesis febrilised krambid või epilepsia. Seejärel tegi Prantsusmaa 27. oktoobril 2010 esildise, mille alusel alustati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 lõike 2 kohane menetlus, et hinnata võimalikke neuroloogilisi riske ja nende mõju terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide kasulikkuse ja riski suhtele alla 30 kuu vanustel lastel. Menetlus algas 2010. aasta novembris.

Inimravimite komitee hindas kõiki müügiloa hoidjate esitatud andmeid.

Eelkõige vaatas inimravimite komitee läbi andmed, mis esitati kamprit, tsineooli (eukalüptooli) ja mentooli, melaleukat, aed-liivateed ja tsineooli (eukalüptooli), tsitraali, tsineooli (eukalüptooli), eeterlikke männiokkaõlised ja guajakooli, tärpentiini ning männiessentsi sisaldavate rektaalsuposiitide kohta. Inimravimite komitee võttis arvesse ka Prantsusmaa ravimiameti 2010. aastal koostatud ohutusandmete ülevaadet.

Kasulikkus

Liikmesriikides, kus terpeeniderivaate sisaldavatel rektaalsuposiitidel on müügiluba, on neid bronhiaalsete healoomuliste akuutsete häirete või orofaarünksi kongestiivsete seisundite, eelkõige mitteproduktiivse köha raviks kasutatud aastakümneid. Kõige rohkem on prekliinilisest ja kliinilisest seisukohast uuritud kamprit, mentooli ja eukalüptooli. Efektiivsuse andmed põhinevad peamiselt nende ravimite traditsioonilisel kasutamisel, mida toetavad farmakodünaamiliste omaduste andmed ning köha pärssiva ja põletikuvastase toime andmed prekliinilistes katsetes. Enamik kliinilisi andmeid pärineb avatud uuringutest, samuti kliinilisest praktikast või eksperdiarvamustest. Puuduvad aga kliinilised andmed võrdlevatest uuringutest (randomiseeritud, topeltpimedad ja kontrollitud uuringud), koondanalüüsides või metaanalüüsides, kus võrreldakse rektaalsete terpeeniderivaatide efektiivsust, ja imikutele või lastele keskendunud uuringud puuduvad.

Riskid

Põhiandmed pärinesid spontaansetest teadetest, kirjandusest ja prekliinilistest andmetest. Inimravimite komitee vaatas läbi mitmed publikatsioonid, mis kinnitasid, et terpeeniderivaadid võivad tekitada inimesel krampe. Lastel oli registreeritud mitmeid kõrvalnähte, sealhulgas närvisüsteemi raskeid häireid, sh krampe, ärevust, unisust, hüpersomniat, hüpotooniat, desorientatsiooni ja hallutsinatsioone. Võttes arvesse kõiki organsüsteemi klasse, olid registreeritud kõrvalnähud peamiselt närvisüsteemi häired. Teatati ka muudest häiretest, sh nahakahjustustest ja respiratoorsetest häiretest. Rektaalsed tüsistused, sealhulgas põletustunne pärasooles, on suur probleem raskuse tõttu ja seetõttu, et need piiravad ravi kestust. Samuti märkis inimravimite komitee, et kuna ravim ei ole retseptiravim, siis võib eeldada, et kõikidest kõrvalnähtudest ei ole teatatud. Tuvastati ka ravimi jaotamis- või manustamisvigu, sealhulgas juhtumeid, kus manustatud / määratud rektaalsuposiit ei sobinud lapse vanuse või kaaluga.

Inimravimite komitee vaatas läbi ka terpeeni derivaate sisaldavate rektaalsuposiitide lastel kasutamise ohutushinnangu, mis koostati Prantsusmaal ja mis valmis 2010. aasta mais. Riiklikus ravimiohutuse järelevalve andmebaasis ja perioodilistes ohutusaruannetes tuvastati kokku 92 kõrvalnähtu, millest u 82% (76/92) oli alla 30 kuu vanustel lastel. Registreeritud oli 30 neuroloogiliste häiretega seotud juhtu ja 21 rasket juhtu, mis suure tõenäosusega olid seotud ravimiga. Juhtudel, kus oli registreeritud

kõrvalnähu tekkimise aeg, tekkisid neuroloogilised kõrvalnähud ravi alustamise päeval. 5 neuroloogilise kõrvalnähujuhu korral oli tegu raviveaga. Enamikul juhtudest tähendas raviviga seda, et imikute preparaadi asemel kasutati laste preparaati. Teatatud oli 6 paikse ärrituse juhust ja 1 rektorraagia juhust, mis lõppes positiivselt, samuti 12 nahakahjustuse juhust ja 2 respiratoorse häire juhust.

Peale selle märkis inimravimite komitee, et teiste manustamisviisidega (kutaanne ja inhalatsioon) manustatavate terpeeniderivaatidega kaasnevad neuro-, naha- ja paikse toksilisuse riskid. Inimravimite komitee küll tunnistas, et terpeeniderivaate sisaldavaid rektaalsuposiite ei ole nende aspektide osas otseselt võrreldud ja rektaalsuposiidid võivad olla ravialternatiiv lastele, kes ei talu ravi salvidega, kuid jäi seisukohale, et olemasolevate andmete põhjal tekitab imikutel ja lastel rektaalsete terpeeniderivaatide ohutusprofiil ettevaatust.

Toimemehhanismi seisukohast on terpeeniderivaadid farmakoloogiliste omaduste poolest mittepolaarsed (ehk lipofiilsed) ühendid, mis on afiinsed inimese organismi mittepolaarsete struktuuride suhtes. See tekitab erilist ettevaatust laste ja imikute korral, kellel on vähe rasvkude ja need ained sisenevad rasvkoe asemel kesknärvisüsteemi, mis on peaaegu ainus mittepolaarne struktuur selles vanuses. Samuti on teada, et rektaalsuposiidid jaotuvad süsteemselt, sest ravim imendub läbi pärasoole hästi vaskulariseerunud limaskestast.

Inimravimite komitee märkis ka, et olemasolevate andmete vähesus ei võimaldanud tuvastada, kas manustatud annus ja täheldatud kõrvalnähud on vahetult seotud. Komitee pidas seda probleemiks, eriti kui arvestada juhte, kus lastele manustati vale annus või kasutati rektaalsuposiidi vale preparaati, näiteks juhud, kus vanemad kasutasid vanematele lastele määratud rektaalsuposiite pere nooremate laste või imikute raviks.

Riskiminimeerimismeetmed

Inimravimite komitee palus oma hinnangus müügiloa hoidjatel välja pakkuda riskiminimeerimismeetmed, mis vähendaksid tuvastatud riske. Olles hinnanud müügiloa hoidjate esitatud ettepanekuid (sealhulgas ettepanekud lisada erihoiatused, vähendada kehamassi piiri ja ravi kestust, vastunäidustada krampide või epilepsia esinemise korral anamneesis ja rõhutada koostoitete riski teiste terpeenühendeid sisaldavate ravimitega, mille tulemusena võib suurened neuroloogiliste kõrvalnähtude risk), jõudis inimravimite komitee järeldusele, et peale välja pakutud meetmete tuleb terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide riskide õigeks juhtimiseks ravimi kasutamine alla 30 kuu vanustel lastel vastunäidustada. Samuti pidas inimravimite komitee vajalikuks piirata ravi kestust ülejäänud lastel 3 päevaga, sest kaasneb pärasoole põletustunde tekke risk ja riskid, mis on seotud terpeeniderivaatide kogunemisega kudedesse ja ajju (ainete lipofiilsete omaduste tõttu ei ole nende metabolismi- ja elimineerimiskiirus teada), mis võivad põhjustada neurofüsioloogilisi häireid.

Kasulikkuse ja riski suhe

Olles läbi vaadanud kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide kasutamise kohta alla 30 kuu vanustel lastel ja võttes arvesse Prantsusmaal 2010. aastal ohutusandmete ülevaate koostamisel kogutud andmeid, järeldas inimravimite komitee, et terpeeniderivaate sisaldavad rektaalsuposiidid võivad põhjustada alla 30 kuu vanustel lastel neuroloogilisi häireid, peamiselt krampe, sest nende kesknärvisüsteem on ebaküps, mistõttu nad on neurotoksilise toime suhtes vastuvõtlikumad. Samuti saab rektaalsuposiite seostada pärasoole põletustunde tekke riskiga. Inimravimite komitee pidas müügiloa hoidjate esitatud riskiminimeerimismeetmeid ebapiisavaks, et nendega saaks vähendada neuroloogilist riski alla 30 kuu vanustel lastel vastuvõetava tasemeni.

Laste populatsioonis on tõestatud vähene kliiniliselt oluline efektiivsus. Efektiivsuse andmed alla 30 kuu vanuste laste kohta puuduvad.

Kõige selle tulemusena, võttes arvesse laste populatsioonis esineva neurotoksilisuse riski ja teised kõrvalnähud, järeltas inimravimite komitee, et terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide kasulikkuse ja riski suhe ei ole alla 30 kuu vanustel lastel tavalistes kasutustingimustes positiivne.

Ravimiteabe muudatused

Inimravimite komitee hindas ravimiteabe muutmise ettepanekuid, mille esitasid müügiloa hoidjad. Eriti tähelepanuväärne oli, et minimaalse vanuse soovitusid varieerusid osade toodete vastsündinueast kuni 1 või isegi 6 kuu vanuseni teiste toodete korral. Nende lahknevuste kõrvaldamiseks, võttes arvesse vanusega seotud ravivea riski, otsustas inimravimite komitee ravimiteabe teatud lõigud ühtlustada. Peamine muudatus, milles jõudis inimravimite komitee kokkuleppele ja mis tuleb lisada kõikide terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide ravimiteabesse vastavalt toote sihtrühma vanusele, on lõiku 4.3 lisatav vastunäidustus alla 30 kuu vanustele lastele neuroloogiliste häirete, peamiselt krampide riski tõttu, samuti lastele, kellel on anamneesis febrilised krambid või epilepsia, ja lastele, kellel on hiljuti esinenud anorektaalsed tüsistused. Samuti piirati kasutuse kestust 3 ööpäevani, sest terpeeniderivaatide kogunemisega kudedesse ja ajju kaasnevad riskid ning esineb pärasoole põletustunde tekke risk.

Üldine järeldus

Arvamuse kujundamisel võttis inimravimite komitee arvesse kõik olemasolevad andmed terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide ohutuse kohta lastel, märkides, et efektiivsuse kohta lastel on vähe andmeid, puuduvad andmed efektiivsuse kohta alla 30 kuu vanustel lastel, terpeeniderivaadid on teadaolevalt neurotoksilised, esineb potentsiaalselt raskete neuroloogiliste ja paiksete tüsistuste tekke risk ja ravivigade risk, mis on tingitud laste preparaatide ekslikust kasutamisest imikutel.

Inimravimite komitee järeldas, et andmed kinnitavad kahtlusi, et terpeeniderivaate sisaldavad rektaalsuposiidid võivad alla 30 kuu vanustel lastel põhjustada neuroloogilisi häireid, peamiselt krampe. Neid kahtlusi süvendab asjaolu, et manustatud terpeeniderivaatide koguse ja kõrvalnähtude esinemise või raskuse vahel ei olnud võimalik tuvastada vahetut seost. Kliinilised andmed näitavad, et alla 30 kuu vanustel lastel tekivad neuroloogilised häired kergemini, sest nende kesknärvisüsteem on ebaküps, mistõttu nad on neurotoksilise toime suhtes vastuvõtlikumad. Pealegi on vähe andmeid kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta laste populatsioonis ja efektiivsuse andmed puuduvad alla 30 kuu vanuste laste kohta. Inimravimite komitee järeldas seetõttu, et terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide kasutamine tuleb alla 30 kuu vanustel lastel vastunäidustada, samuti lastel, kellel on anamneesis febrilised krambid või epilepsia, ja lastel, kellel on hiljuti esinenud anorektaalsed tüsistused. Inimravimite komitee on arvamusel, et suures vanusevahemikus heaks kiidetud müügilube tuleb muuta nii, et ravimi kasutamine oleks alla 30 kuu vanustel lastel vastunäidustatud, ja müügiload, mille ainus heakskiidetud vanuserühm on alla 30 kuu vanused lapsed, tuleb tühistada.

Müügiloa hoidjad ja inimravimite komitee leppisid kokku ka tervishoiutöötajate teatise sõnastuse, mille kaudu teatatakse ravimite määrajatele eespool nimetatud vastunäidustused ja mis saadetakse asjaomastele tervishoiutöötajatele, sealhulgas apteekritele.

Müügilubade ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste jaotiste heakskiidetud populatsiooni vanusevahemiku arvesse võtmiseks tühistamise või muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed, sealhulgas Prantsusmaal 2010. aastal koostatud ohutusandmete ülevaate;
- laste populatsiooni kohta on üldise efektiivsuse andmeid vähe ja alla 30 kuu vanuste laste kohta need puuduvad. Üldine terapeutiline kasulikkus hinnati väikeseks;

- terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide kasutamisega alla 30 kuu vanustel lastel kaasnevad rasked kõrvalnähud, sealhulgas neuroloogilised häired, peamiselt krambid;
- suurema neurotoksilisuse bioloogiline põhjus alla 30 kuu vanustel lastel arvatakse olevat ebaküps kesknärvisüsteem, mis põhjustab suuremat vastuvõtlikkust;
- annuse suuruse ja kõrvalnähtude seost ei tuvastatud ning täheldatud neuroloogiliste kõrvalnähtude riski ei olnud võimalik piisavalt vähendada teiste meetmetega peale ravimi kasutamise vastunäidustamise nimetatud populatsioonis;
- inimravimite komitee järeldas, et terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavalistes kasutustingimustes alla 30 kuu vanustel lastel positiivne, mistõttu tuleb ravimi kasutamine selles populatsioonis vastunäidustada, samuti lastel, kellel on anamneesis febrilised krambid või epilepsia, ja lastel, kellel on hiljuti esinenud anorektaalsed tüsistused,

soovib inimravimite komitee muuta terpeeniderivaate sisaldavate rektaalsuposiitide müügiload või need tühistada (vt I lisa), võttes arvesse heakskiidetud populatsiooni vanusevahemikku. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohastes jaotistes tehtavad muudatused on loetletud III lisas.