

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVEDON, MYyntIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN ASIANMUKAISTEN KOHTIEN PERUUTTAMISELLE TAI
MUUTTAMISELLE SOVELTUVIN OSIN HYVÄKSYTYN POTILASJOUKON IÄN
PERUSTEELLA**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee terpeenijohdannaisia sisältäviä peräpuikkoja
(ks. liite I)

Terpeenijohdannaisia sisältäviä peräpuikkoja on hyväksytty Euroopassa kansallisissa menettelyissä 1950-luvulta lähtien. Tällä hetkellä ne on hyväksytty ja niitä myydään seitsemässä EU:n jäsenvaltiossa. Näitä valmisteita käytetään yleensä lievien akuuttien keuhkoputkisairauksien, etenkin produktiivisen ja ei-produktiivisen yskän, hoitoon. Ranskan lääkevirasto teki toukokuussa 2010 turvallisuusarvioinnin, jossa tarkasteltiin mahdollisia hermostoon kohdistuvia, pääasiassa kouristuksina ilmeneviä riskejä. Arvioinnin perusteella terpeenijohdannaisia (mukaan luettuina kamferi, sineoli, niaouli, villi timjami eli tarha-ajuruoho, terpineoli, terpiini, sitraali, mentoli sekä männynneulasista, eukalyptuksesta ja pihkasta saatavat eteeriset öljyt) sisältävät peräpuikot määritettiin Ranskassa vasta-aiheisiksi alle 30 kuukauden ikäisten lasten sekä kuumekouristuksista kärsineiden tai epilepsiaa sairastavien lasten hoitoon. Tämän jälkeen Ranska toimitti 27. lokakuuta 2010 ilmoituksen, jonka perusteella aloitettiin direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan 2 kohdan mukainen menettely, jossa arvioitiin terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen mahdollista hermostoon kohdistuvaa riskiä ja sen vaikutusta hyöty-riskisuhteeseen alle 30 kuukauden ikäisten lasten hoidossa. Menettely aloitettiin marraskuussa 2010.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot. Erityisesti komitea tutki kamferia, sineolia (eukalyptolia) ja mentolia, niaoulia, thymus vulgarista ja sineolia, sitraalia, sineolia (eukalyptolia), eteeristä mäntyöljyä ja guajakolia, pihkaa sekä männyn eteeristä öljyä sisältäviä peräpuikkoja koskevia tietoja. Komitea tarkasteli myös Ranskan lääkeviraston vuonna 2010 laatimaa turvallisuusarviointia.

Hyödyt

Niissä jäsenvaltioissa, joissa terpeenijohdannaisia sisältävät peräpuikot ovat hyväksytyjä, niitä on käytetty vuosikymmeniä lievien keuhkoputkisairauksien tai suunielun kongestiotilojen, etenkin ei-produktiivisen yskän, hoitoon. Kamferia, mentolia ja eukalyptolia on prekliinisesti ja kliinisesti tutkittu eniten. Tehokkuus perustuu pääasiassa näiden valmisteiden perinteisestä käytöstä saatuun kokemukseen, ja sitä tukevat farmakodynaamisia ominaisuuksia koskevat tiedot sekä valmisteiden vaikutukset yskänärsytystä hillitsevinä ja tulehdusta estävinä lääkkeinä prekliinisissä malleissa. Suurin osa kliinisistä tiedoista on saatu avoimista tutkimuksista. Saatavilla on myös kliinisestä käytännöstä tai asiantuntijalausunnoista peräisin olevia tietoja. Vertailevista tutkimuksista (satunnaistetut, kaksoissokkoutetut ja verrokkiryhmän sisältävät tutkimukset), yhdistetyistä analyyseista tai meta-analyyseista, joissa verrattaisiin rektaalista annettavien terpeenijohdannaisien tehokkuutta, peräisin olevia kliinisiä tietoja ei kuitenkaan ole saatavilla, kuten ei myöskään vauvoihin ja lapsiin kohdistuneita tutkimuksia.

Riskit

Valtaosa tiedoista saatiin spontaaneista ilmoituksista, kirjallisuudesta sekä prekliinisistä tiedoista. CHMP arvioi lukuisia julkaisuja, joissa vahvistettiin, että terpeenijohdannaiset voivat aiheuttaa ihmisille kouristuksia. Ilmoitukset pediatriisilla potilailla havaituista haittavaikutuksista, koskivat myös vakavia hermoston toimintahäiriöitä, mukaan lukien kouristukset, agitaatio, uneliaisuus, liikaunisuus, hypotonia, desorientaatio ja aistiharhat. Kaikki elinjärjestelmäluokat huomioon ottaen ilmoitetut haittavaikutukset olivat pääasiassa hermoston häiriöitä. Lisäksi havaittiin esimerkiksi iho- ja hengitystieongelmia. Peräaukon leesiot ja kirvely ovat erityisen huolestuttavia, koska ne ovat asteeltaan vakavia ja koska ne rajoittavat hoidon kestoa. CHMP myös totesi, että haittavaikutuksia voidaan olettaa ilmoitetun todellista vähemmän, koska valmisteita voi ostaa myös itsehoitovalmisteina. Myös valmisteen käyttöön tai annosteluun liittyviä virheitä havaittiin; on

esimerkiksi tapauksia, joissa annettu tai määrätty peräpuikko ei ollut sopiva lapsen ikään tai painoon nähden.

CHMP arvioi myös terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen käyttöä lapsilla koskevan turvallisuusarvioinnin, joka valmistui toukokuussa 2010. Kansallisesta lääketurvatieläkannasta ja määräaikaista turvallisuusraporteista löydettiin yhteensä 92 ilmoitusta haittavaikutuksista, joista noin 82 prosenttia (76/92) oli ilmennyt alle 30 kuukauden ikäisillä lapsilla. Tapauksista 30 liittyi hermostollisiin häiriöihin, ja 21 vakavan tapauksen osalta ilmoitettiin todennäköisestä syy-yhteydestä. Niissä tapauksissa, joissa haittavaikutusten alkamisajankohta oli ilmoitettu, hermostoon kohdistuvat haittavaikutukset olivat ilmenneet hoidon aloituspäivänä. Lääkitysvirheiden osalta ilmeni viisi hermostoon kohdistuvaa haittavaikutusta. Useimmissa tapauksissa lääkitysvirhe tarkoitti isommille lapsille tarkoitettun valmisteen käyttämistä vauvoille tarkoitettun valmisteen sijasta. Ilmoitetuista tapauksista kuudessa oli ilmennyt paikallisia ärsytysreaktioita. Yhdessä tapauksessa esiintyi verenvuotoa peräsuolesta, mutta lopputulos oli kuitenkin suotuisa. Lisäksi 12 ilmoitusta koski ihoon kohdistuneita ja kaksi hengitysteihin kohdistuneita haittavaikutuksia.

CHMP totesi myös, että muuta kautta annettaviin terpeenijohdannaisiin (iholle siveltävät ja hengitettävät valmisteet) liittyy hermostoon ja ihoon kohdistuvia sekä paikalliseen toksisuuteen viittaavia riskejä. Vaikka terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen suoria vertailuja näiden seikkojen osalta ei ole olemassa ja vaikka nämä peräpuikot voivat olla kelvollinen hoitovaihtoehto lapsille, joille voidehoito ei sovi, komitea kuitenkin katsoi, että käytettävissä olevat tiedot vahvistavat sen, että vauvoilla ja lapsilla peräpuikkoina käytettävien terpeenijohdannaisien turvallisuusprofiili on huolestuttava.

Mekanistiselta kannalta ja terpeenijohdannaisien farmakologisten ominaisuuksien perusteella nämä aineet ovat ei-polaarisia (tai lipofiilisia) yhdisteitä, jotka sitoutuvat ihmisen elimistön ei-polaarisiin rakenteisiin. Tämä on erityisen huolestuttavaa lapsilla ja vauvoilla, joiden kehossa on vähän rasvaa, sillä silloin nämä aineet kulkeutuvat keskushermostoon, joka on ainoa varsinainen ei-polaarinen rakenne tuossa iässä. Lisäksi peräpuikkojen tiedetään jakautuvan systeemisesti: valmiste imeytyy peräaukon limakalvolta, jossa on hyvin paljon verisuonia.

Lisäksi CHMP totesi, että koska saatavilla on rajallisesti tietoa, on mahdotonta määrittää, onko käytetyn annoksen ja havaittujen haittavaikutusten välillä suoraa yhteyttä. Komitea piti tätä huolestuttavana etenkin kun otetaan huomioon sellaiset tapaukset, joissa lapset altistuivat liian suurelle annokselle tai joissa peräpuikon koostumus oli väärä. Näin on voinut esimerkiksi tapahtua, jos vanhemmat ovat käyttäneet isommille lapsille tarkoitettuja peräpuikkoja perheen pienempien lasten tai vauvojen hoidossa.

Riskienvähentämistoimet

Arvioinnissaan CHMP pyysi myyntiluvan haltijoita ehdottamaan havaittujen riskien vähentämiseen tarkoitettuja toimia. Arvioituaan myyntiluvan haltijoiden toimittamat ehdotukset (erityisvaroitusten käyttöönotto, pienempi painoraja, hoidon keston rajoittaminen sekä hoidon määrittäminen vasta-aiheiseksi, jos potilaalla on tai on ollut kouristuksia tai epilepsia, sekä yhteisvaikutuksen riskin korostaminen muiden terpeeniä sisältävien valmisteiden kanssa, sillä se saattaa suurentaa hermostoon kohdistuvien haittavaikutusten riskiä) CHMP päätti, että ehdotettujen toimien lisäksi hoidon määrittäminen vasta-aiheiseksi alle 30 kuukauden ikäisten vauvojen ja lasten osalta on tarpeen, jotta terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen riskiprofiili olisi asianmukaisesti hallittavissa.

Riskien ja hyötyjen arviointi

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen käytöstä alle 36 kuukauden ikäisillä lapsilla ja otettuaan huomioon vuonna 2010 tehdystä ranskalaisesta turvallisuusarvioinnista saadut tiedot CHMP katsoi, että terpeenijohdannaisia sisältävät peräpuikot voivat aiheuttaa hermostoon kohdistuvia toimintahäiriöitä, etenkin kouristuksia, alle 30 kuukauden ikäisillä vauvoilla ja lapsilla. Tämä johtuu siitä, että näin pienten lasten keskushermosto on vielä kehittymätön, joten lapset ovat alttiimpia hermostoon kohdistuville toksisille

vaikutuksille. Lisäksi peräpuikkoihin liittyy peräaukon kirvelyn riski. Myyntiluvan haltijoiden ehdottamia riskienvähentämistoimia pidettiin riittämättöminä hermostoon kohdistuvan riskin pienentämiseksi hyväksyttävälle tasolle.

Kliinisesti merkittävää tehokkuutta ei ole osoitettu, ja kaiken kaikkiaan näiden valmisteiden neurologinen turvallisuusprofiili on todennäköisesti liian myönteinen käytettävissä olevien tietojen vähäisyyden vuoksi.

Ottaen huomioon hermostotoksisuuden riskin ja muut alle 30 kuukauden ikäisten pediatristen potilaiden keskuudessa esiintyneet haittavaikutukset CHMP katsoi, että terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen hyöty-riskisuhde tässä potilasjoukossa ei ole suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Valmistetietojen muutokset

CHMP arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamat valmistetietojen muuttamista koskevat ehdotukset. Erityisesti alaikäraja koskevat suositukset vaihtelivat: joillekin valmisteille alaikärajaksi ehdotettiin vastasyntyneen ensimmäisiä viikkoja, toisille valmisteille 1–6 kuukauden ikää. CHMP päätti yhtenäistää valmisteyhteenvetojen tekstejä tällaisten eroavuuksien poistamiseksi ja lapsen ikään liittyvän lääkitysvirheen riskin huomioimiseksi. CHMP:n hyväksymät keskeisimmät muutokset, jotka on lisättävä kaikkien terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen valmistetietoihin, valmisteelle määritetyn ikäjakauman mukaisesti olivat seuraavat: vasta-aiheita koskevaan kohtaan 4.3 on lisättävä maininta, että valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 30 kuukauden ikäisillä lapsilla hermostoon kohdistuvan riskin, etenkin kouristusten, vuoksi lapsilla, joilla on tai on ollut kuumekouristuksia tai epilepsia, ja lapsilla, joilla on hiljattain ollut peräaukon tai -suolen leesio. Lisäksi hoidon kesto rajoitettiin kolmeen päivään terpeenijohdannaisten kudoksiin ja aivoihin kertymisen riskin vuoksi sekä peräaukon kirvelyn riskin vuoksi.

Johtopäätökset

Laatiessaan lausuntoaan CHMP otti huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen turvallisuudesta pediatriisilla potilailla ja totesi, että tehokkuudesta on saatavilla hyvin vähän tietoja, hoidollista hyötyä osoittavia kliinisiä tutkimuksia ei ole ja että terpeenijohdannaisten hermostotoksisuus, mahdollisesti vakavien hermostollisten ja paikallisten vaurioiden riski sekä lääkitysvirheiden riski käytettäessä lapsille tarkoitettua valmistetta vauvoilla tunnetaan.

CHMP katsoi, että tiedot vahvistavat terpeenijohdannaisia sisältäviä peräpuikkoja koskevat huolenaiheet siitä, että ne voivat aiheuttaa hermostollisia häiriöitä, etenkin kouristuksia, vauvoilla ja alle 30 kuukauden ikäisillä lapsilla. Näitä huolenaiheita voimisti se seikka, ettei terpeenijohdannaisia sisältävien valmisteiden käytetyn määrän ja haittavaikutusten ilmenemisen tai vakavuuden välillä voitu määrittää suoraa yhteyttä. Kliiniset todisteet osoittavat, että vauvat ja alle 30 kuukauden ikäiset lapset ovat muita herkempiä hermostollisille häiriöille keskushermoston kehittymättömyyden vuoksi, mikä lisää alttiutta hermostotoksisille vaikutuksille. Myöskään kliinisesti merkittävää tehokkuutta ei ole osoitettu. Näin ollen CHMP katsoi, että terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen käyttö olisi määrättävä vasta-aiheiseksi tässä potilasjoukossa sekä lapsilla, joilla on tai on ollut epilepsia tai kuumekouristuksia tai joilla on ollut hiljattain peräaukon tai -suolen leesio. Lisäksi CHMP katsoi, että myyntilupia, joiden hyväksytty ikäjakauma on laaja, tulee muuttaa siten, että niihin lisätään valmisteen käytön vasta-aiheisuus alle 30 kuukauden ikäisillä lapsilla, ja että myyntiluvat, joiden ainoa hyväksytty ikäjakauma on alle 30 kuukauden ikäiset lapset, tulee peruuttaa.

Myyntiluvan haltijat ja CHMP sopivat myös terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän tiedotteen (DHPC) sanamuodosta. Tiedotteen tarkoituksena on ilmoittaa lääkkeiden määräjille edellä esitetystä vasta-aiheista, ja se lähetetään asianmukaisille terveydenhuollon ammattilaisille ja farmaseuteille.

Perusteet myyntilupien, valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien peruuttamiselle tai muuttamiselle soveltuvien osin hyväksytyn potilasjoukon iän perusteella

Ottaen huomioon, että

- CHMP arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot sekä vuonna 2010 tehdyn ranskalaisen turvallisuusarvioinnin
- tehokkuutta koskevia tietoja on vähän ja hoidollista hyötyä ei pidetä vakuuttavana
- terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen käyttöön vauvoilla ja alle 30 kuukauden ikäisillä lapsilla liittyy vakavia haittavaikutuksia ja hermostoon kohdistuvia tapahtumia, pääasiassa kouristuksia
- lisääntyneen hermostotoksisuuden biologisen todennäköisyyden vauvoilla ja alle 30 kuukauden ikäisillä lapsilla katsottiin johtuvan keskushermoston kehittymättömyydestä, mikä johtaa suurempaan alttiuteen
- annoksen ja haittavaikutuksen välistä suhdetta ei voitu määrittää eikä hermostoon kohdistuvien haittavaikutusten havaittua riskiä voitu hallita riittävästi muilla toimilla kuin määrittämällä valmisteiden käyttö tässä potilasjoukossa vasta-aiheiseksi
- CHMP päätti, että terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen hyöty-riskisuhde alle 30 kuukauden ikäisillä vauvoilla ei ole suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa ja että sen vuoksi niiden käyttö olisi määritettävä vasta-aiheiseksi tässä ikäryhmässä sekä lapsilla, joilla on tai on ollut epilepsia tai kuume-kouristuksia ja joilla on hiljattain ollut peräaukon tai -suolen leesio

CHMP suosittelee terpeenijohdannaisia sisältävien peräpuikkojen (ks. liite I) myyntilupien peruuttamista tai muuttamista soveltuvien osin ottaen huomioon hyväksytyn potilasjoukon ikäjakauman. Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on esitetty liitteessä III.