

II. MELLÉKLET

**AZ EMA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A
JÓVÁHAGYOTT POPULÁCIÓ ÉLETKORTARTOMÁNYÁNAK
FIGYELEMBEVÉTELÉVEL AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, CÍMKESZÖVEGEK ÉS
BETEGTÁJÉKOZTATÓK VONATKOZÓ RÉSZEINEK SZÜKSÉG SZERINTI
VISSZAVONÁSÁVAL VAGY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS INDOKLÁS**

Tudományos következtetések

A terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpokat Európában nemzeti eljárásokon keresztül az 1950-es évek óta engedélyeznek, és jelenleg hét uniós tagállamban rendelkeznek engedéllyel és vannak kereskedelmi forgalomban. Ezek a készítmények jellemzően a jóindulatú (enyhe) akut hörgőbetegségek, különösképpen a köpettel járó és a száraz köhögés tüneti kezelésére javallottak. A francia nemzeti ügynökség 2010 májusában zárult biztonságossági felülvizsgálata után, amelynek célkitűzése a potenciális, főképpen a rángógörcsök formájában jelentkező idegrendszeri kockázatok feltárása volt, a terpénszármazékokat (ideértve a kámfort, eukaliptolt, niaoulit, kakukkfűvet, terpeneolt, terpént, citrált, mentolt és esszenciális fenyőolajokat, eukaliptuszt és terpentint) tartalmazó végbélkúpokat Franciaországban ellenjavalltnak nyilvánították a 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, illetve olyan gyermekek esetében, akik kórtörténetében lázgörcs vagy epilepszia szerepel. Ezt követően Franciaország 2010. október 27-én értesítést nyújtott be, ezzel a 2001/83/EK irányelv 31. cikkének (1) bekezdése szerinti betérjesztési eljárást kezdeményezett a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok 30 hónaposnál fiatalabb gyermekekre vonatkozó potenciális idegrendszeri kockázatának, és e kockázatnak a készítmények előny-kockázat profiljára kifejtett hatásának értékelésére. Az eljárás 2010 novemberében kezdődött.

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott összes adatot. A CHMP különös figyelmet fordított a kámfort, eukaliptolt és mentolt, a niaoulit, kakukkfűvet és eukaliptolt, a citrált, eukaliptolt, esszenciális fenyőolajokat és guajakolt, valamint a terpentint és fenyőkivonatot tartalmazó végbélkúpokkal kapcsolatos adatokra. A CHMP továbbá figyelembe vette a francia nemzeti ügynökség által végzett 2010-es biztonságossági felülvizsgálatot is.

Előnyök

Azon tagállamokban, ahol a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok engedéllyel rendelkeznek, e készítményeket évtizedek óta alkalmazzák a jóindulatú, akut hörgőbetegségek, vagy az orrgaratváladék pangásával, valamint különösen a száraz köhögéssel járó kórkepek kezelésére. Preklinikai és klinikai szempontból a kámfor, a mentol és az eukaliptol tartozik a legtöbbet vizsgált anyagok közé. E készítmények hatásossága elsősorban a hagyományokon alapuló használatukra épül, de a preklinikai modellekben észlelhető farmakodinámiai tulajdonságaikkal, valamint köhögéscsillapító és gyulladáscsökkentő hatásaikkal kapcsolatos adatok is alátámasztják azt. A legtöbb klinikai adat nyílt vizsgálatokból, valamint a klinikai gyakorlatból vagy szakértői véleményekből származik. Ugyanakkor nincsenek olyan adatok, amelyek a végbélben keresztül alkalmazott terpénszármazékok hatásosságának összehasonlító vizsgálatok (randomizált, kettős vak és kontroll vizsgálatok), összevont elemzések vagy metaanalízisek által történő összehasonlításából erednek, és nem állnak rendelkezésre csecsemőket vagy gyermekeket célzó vizsgálatok eredményei sem.

Kockázatok

A fő adatok spontán jelentésekből, a szakirodalomból és preklinikai adatokból származnak. A CHMP számos publikációt áttekintett, amelyek megerősítik, hogy a terpénszármazékok emberekben görcsrohamot képesek kiváltani. Számos gyógyszer-mellékhatást, köztük súlyos idegrendszeri rendellenességeket is jelentettek gyermekgyógyászati betegeknél, ideértve a rángógörcsöket, izgatottságot, álmodást, aluszékonyságot, hipotóniát, zavartságot és hallucinációt. Figyelembe véve az összes szervrendszeri elváltozást, a jelentett gyógyszer-mellékhatások többsége idegrendszeri rendellenesség volt. Más rendellenességeket, köztük bőr- és légzőszervi rendellenességeket is azonosítottak. A végbélben tapasztalható elváltozások, köztük a végbél táji égő érzés, különösen aggasztóak, mivel súlyos elváltozásokról van szó, és mert a kezelés időtartamát korlátozó tényezőnek minősülnek. A CHMP továbbá megjegyezte, hogy a tényleges eseményszámnál feltételezhetően kevesebb jelentés érkezik be, mivel ezek a készítmények nem receptkötelesek. Végezetül adagolási és

alkalmazási hibákat is azonosítottak olyan esetekben, ahol az alkalmazott/felírt végbélkúp nem felelt meg a gyermek életkorának vagy testtömegének.

A CHMP továbbá áttekintette a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos, 2010 májusában lezárult francia biztonságossági értékelést is. Összesen 92 gyógyszer-mellékhatással kapcsolatos esetet azonosítottak a nemzeti farmakovigilanciai adatbázisban és az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben, amelyek eseteknek körülbelül a 82%-át (76/92) fordult elő 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. Harminc eset idegrendszeri rendellenességgel volt kapcsolatos, míg huszonegy súlyos esetben valószínűsíthető összefüggést jelentettek. Azokban az esetekben, amelyekkel kapcsolatban az esemény kezdetének időpontját is jelentették, az idegrendszeri gyógyszer-mellékhatás a kezelés megkezdésének napján jelentkezett. A gyógykezelési hibák közé 5 idegrendszeri gyógyszer-mellékhatás tartozott. A gyógykezelési hibaként legtöbbször az fordult elő, hogy a gyermekeknek való készítményt alkalmazták a csecsemőknek való készítmény helyett. Hat esetben helyi irritációról, míg egy esetben kedvező kimenetelű végbélvérzéstől adtak jelentést, ehhez még 12 bőrrel kapcsolatos és 2 légúti gyógyszer-mellékhatás társult.

A CHMP továbbá megjegyezte, hogy a más módon (bőrön keresztül vagy belélegezve) alkalmazott terpénszármazékok idegrendszeri, bőr- és helyi toxicitás kockázatával járnak. A CHMP elismerte, hogy a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok közvetlen összehasonlítása e szempontok szerint nem történt meg, és hogy ezek a végbélkúpok terápiás alternatívát kínálhatnak olyan gyermekeknél, akik nem tolerálják a krémekkel történő kezelést, ugyanakkor azon az állásponton volt, hogy a rendelkezésre álló adatok igazolják, hogy a csecsemőknél és gyermekeknél a végbélen keresztül alkalmazott terpénszármazékok biztonságossági profilja aggodalomra ad okot.

Mechanisztikus szempontból, a terpénszármazékok farmakológiai tulajdonságai alapján ezek az anyagok apoláros (vagy lipofil) vegyületek, amelyeknek affinitásuk van az emberi szervezet apoláros struktúráihoz. Ez különösen aggályos gyermekeknél és csecsemőknél, hiszen náluk a zsírszövet mennyisége nagyon kevés, így ezek az anyagok inkább a központi idegrendszerbe (KIR) hatolnak be, amely szinte az egyetlen apoláros struktúra ebben az életkorban. Ezenfelül, a végbélkúpokról ismert, hogy eloszlásuk szisztémás, mivel a készítmény a különösen jó vérellátású végbélnyálkahártyán keresztül szívódik fel.

A CHMP továbbá megjegyezte, hogy a korlátozott mennyiségű adatok nem teszik lehetővé annak megállapítását, hogy vajon van-e közvetlen összefüggés az alkalmazott adag és az észlelt gyógyszer-mellékhatások között. A CHMP ezt aggályosnak találta, különösképpen azon esetek tekintetében, amikor a gyermekek nem megfelelő adagnak vagy a végbélkúp nem megfelelő gyógyszerformájának voltak kitéve, például ha a szülők az idősebb gyermeknek szánt végbélkúpot alkalmaztak a család fiatalabb gyermekeinél vagy csecsemőinél.

Kockázatminimalizáló intézkedések

Értékelésében a CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait, hogy az azonosított kockázatok kezelésével kapcsolatban javasoljanak kockázatminimalizáló intézkedéseket. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott javaslatok (beleértve a következőket: speciális figyelmeztetések feltüntetése, alacsonyabb testtömegkorlát megadása, a kezelés időtartamának korlátozása, a kórtörténetben szereplő rángógörcsök vagy epilepszia esetén ellenjavallat feltüntetése, valamint annak hangsúlyozása, hogy a terpénszármazékokat tartalmazó egyéb készítményekkel kapcsolatos gyógyszerköcsönhatás az idegrendszeri mellékhatások fokozott kockázatával járhat) értékelése után a CHMP úgy ítélte meg, hogy a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok kockázati profiljának megfelelő kezelése érdekében a javasolt intézkedések mellett szükség van a 30 hónaposnál fiatalabb csecsemőkre és gyermekekre vonatkozó ellenjavallat feltüntetésére. A CHMP szükségesnek ítélte továbbá, hogy az egyéb engedélyezett gyermekpopulációban 3 napra korlátozza a kezelés időtartamát a végbélben kialakuló égő érzés kockázata, valamint a terpénszármazékok szövetekben és agyban való tárolódásával összefüggő kockázat miatt (a metabolizmus és elimináció időtartama nem ismert, lipofil jellemzőiknek köszönhetően), ami neuropszichológiai rendellenességekhez vezethet.

Előny-kockázat profil

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, a 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél alkalmazott terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpokra vonatkozó összes adat áttekintése után, valamint figyelembe véve a 2010-es francia biztonságossági felülvizsgálat során feltárt adatokat, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok idegrendszeri rendellenességeket, elsősorban görcsrohamokat válthatnak ki 30 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél és gyermekeknél, mivel a központi idegrendszer éretlensége következtében nagyobb az idegrendszeri toxicitásra való hajlam. Ezenfelül a végbélkúpok összefüggésbe hozhatók a végbéltáji égő érzés kockázatával. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket elégtelennek tartották ahhoz, hogy az idegrendszeri kockázatokat elfogadható szintre csökkentsék 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél.

A gyermekpopulációban korlátozott, klinikailag szempontból jelentős hatásosságot igazoltak. 30 hónaposnál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hatásossággal kapcsolatos adatok.

Ennek eredményeképpen, figyelembe véve az idegrendszeri toxicitás és más nemkívánatos események kockázatát, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok előny-kockázat profilja 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél rendes alkalmazási feltételek mellett nem kedvező.

A termékinformációk módosításai

A CHMP értékelte a termékinformációkra vonatkozó átdolgozott javaslatokat, amelyeket a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai nyújtottak be. Különösképpen a legfiatalabb életkorra vonatkozó javaslatokat, mivel néhány készítménynél az újszülött kort, míg másoknál az 1 vagy akár a 6 hónapos életkort adták meg. Ezen különbségek egységesítése érdekében, és figyelembe véve az életkorból fakadó gyógykezelési hibák kockázatát is, a CHMP úgy határozott, hogy harmonizálja a termékinformációk szövegeinek bizonyos részeit. A CHMP által elfogadott fő módosítások, amelyeket a készítmény célkorcsoportjának megfelelően bele kell foglalni a terpénszármazékokat tartalmazó összes végbélkúp termékinformációjába, az alábbiak voltak: a 4.3 pontba annak belefoglalása, hogy a készítmény ellenjavallt a 30 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében az idegrendszeri rendellenességek, különösen a görcsrohamok kockázata miatt, valamint olyan gyermekek esetében, akik kórtörténetében lázgörcs vagy epilepszia, illetve olyan gyermekeknél, akiknek közvetlen kórtörténetében végbéltáji elváltozás szerepel. Ezenfelül az alkalmazási időt 3 napra korlátozták a terpénszármazékok szövetekben, illetve agyban történő felhalmozódásával, valamint a végbéltáji égő érzéssel kapcsolatos kockázatok miatt.

Átfogó következtetés

Véleményének kialakítása során a CHMP figyelembe vette a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok gyermekpopulációban megfigyelt biztonságosságával kapcsolatos összes rendelkezésre álló adatot, elismerve, hogy a hatásosságra vonatkozó adatok a gyermekpopulációban korlátozottak, 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél hatásosságra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre, a terpénszármazékok ismert idegrendszeri toxicitással rendelkeznek, kockázata van a lehetségesen súlyos idegrendszeri és helyi elváltozásoknak, és gyógykezelési hibák léphetnek fel a gyermekeknek való készítmény csecsemőknél történő alkalmazása során.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az adatok igazolják a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpokkal kapcsolatos aggályokat, hogy azok idegrendszeri rendellenességeket, különösképpen görcsrohamokat képesek előidézni 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. Ezen aggályokat megerősíti a tény, hogy nem tudtak közvetlen kapcsolatot igazolni az alkalmazott terpénszármazékok mennyisége és a nemkívánatos események előfordulása vagy súlyossága között. A klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a 30 hónaposnál fiatalabb gyermekek fogékonyabbak az idegrendszeri rendellenességekre, mivel az idegrendszer éretlensége következtében nagyobb az

idegrendszeri toxicitásra való hajlam. Ráadásul korlátozott klinikailag jelentős hatásosságot igazoltak a gyermekpopulációban és 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél hatásosságra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok alkalmazását ellenjavallttá kell nyilvánítani 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, valamint azon gyermekek esetében, akik kórtörténetében epilepszia vagy lázgörcs, illetve azon gyermekeknél, akik közvetlen kórtörténetében végbéltáji elváltozás szerepel. A CHMP azon a véleményen volt, hogy a széles jóváhagyott életkortartományt tartalmazó forgalomba hozatali engedélyeket módosítani kell, hogy azokban ellenjavallatként szerepeljen a 30 hónaposnál fiatalabb életkor, míg azon forgalomba hozatali engedélyeket vissza kell vonni, amelyekben az egyetlen jóváhagyott életkortartomány a 30 hónaposnál fiatalabb életkor.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai és a CHMP továbbá megegyezett az érintett egészségügyi szakemberek, köztük gyógyszerészek számára kiküldendő, „egészségügyi szakemberekhez szóló közvetlen közlemény” szövegéről, amelyben tájékoztatják a készítmények felíróit a fent megállapodott ellenjavallatokról.

A jóváhagyott populáció életkortartományának figyelembevételével a forgalomba hozatali engedélyek részét képező alkalmazási előírások, címkeszövegek és betegtájékoztatók vonatkozó részeinek szükség szerinti visszavonásával vagy módosításával kapcsolatos indoklás

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta az összes rendelkezésre álló adatot, ideérve a 2010-es francia biztonságossági felülvizsgálatot;
- A gyermekpopulációra vonatkozó átfogó hatásossági adatok korlátozottak és 30 hónapos kor alatti gyermekeknél egyáltalán nem állnak rendelkezésre. Az átfogó terápiás előnyöket korlátozottan tekintették;
- Súlyos gyógyszer-mellékhatásokkal, köztük idegrendszeri eseményekkel, főleg görcsrohamokkal hozták összefüggésbe a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok alkalmazását 30 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében;
- A 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél észlelhető megnövekedett idegrendszeri toxicitás biológiai valószínűségét megalapozottnak tekintették, mivel a központi idegrendszer éretlensége következtében nagyobb a toxicitásra való hajlam;
- Nem tudták igazolni az adagmennyiség és a gyógyszer-mellékhatások közötti kapcsolatot, és az idegrendszeri nemkívánatos események megfigyelt kockázatot nem lehetett kielégítően kezelni más intézkedéssel azon kívül, hogy e populációra vonatkozóan ellenjavallatokat állapítottak meg;
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél rendes alkalmazási feltételek mellett a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok előny-kockázat profilja nem kedvező, ezért alkalmazásukat ellenjavallttá kell tenni az ilyen életkorú populációban, valamint olyan gyermekek esetében, akik kórtörténetében epilepszia vagy lázgörcs, illetve olyan gyermekeknél, akik közvetlen kórtörténetében végbéltáji elváltozás szerepel;

a CHMP javasolta a terpénszármazékokat tartalmazó végbélkúpok (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeinek szükség szerinti visszavonását vagy módosítását, a jóváhagyott populáció életkortartományának figyelembevételével. Az alkalmazási előírások, címkeszövegek és betegtájékoztatók érintett részeinek módosításai a III. mellékletben szerepelnek.