

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO
ATITINKAMŲ SKYRIŲ, TAIKYTINŲ ATSIŽVELGIANT Į PATVIRTINTOS PACIENTŲ
GRUPĖS AMŽIAUS INTERVALĄ, PANAIKINIMO ARBA PAKEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Europoje žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, rinkodaros teisė, taikant nacionalines procedūras, suteikta nuo šeštojo dešimtmečio, o šiuo metu jų rinkodaros teisė suteikta ir jomis prekiaujama septyniose ES valstybėse narėse. Preparatai paprastai skiriami palaikomojo gydymo metu nepavojingiems sveikatai (lengviems) ūmiems bronchų sistemos sutrikimams, ypač drėgnam ir sausam kosuliui, gydyti. Po 2010 m. gegužės mėn. Prancūzijos nacionalinės agentūros užbaigto saugumo vertinimo, kurio metu buvo siekiama ištirti galimą žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių (įskaitant kamparą, cineolą, penkiagyslę mirtenę, paprastąjį čiobrelį, terpineolį, terpiną, citralį, mentolį ir pušų spyglių, eukaliptų ir sakų eterinius aliejus), neurologinę riziką, daugiausia pasireiškiančią traukuliais, Prancūzijoje buvo nurodyta, kad žvakutės kontraindikuotinos jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams, vaikams, kuriems praityje pasireiškė febriliniai traukuliai, ar epilepsija sirgusiems vaikams. Vėliau, 2010 m. spalio 27 d., Prancūzija pateikė pranešimą, siekdama pradėti kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnio 2 dalį tam, kad galima būtų įvertinti galimą nervų sistemos sutrikimų riziką vartojant žvakutes, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, ir jos įtaką šių žvakučių naudos ir rizikos santykiui, kai jos skiriamos jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams. Procedūra pradėta 2010 m. lapkričio mėn.

CHMP įvertino visus rinkodaros teisės turėtojų (MAH) pateiktus duomenis.

Visų pirma CHMP įvertino duomenis apie žvakutes, kurių sudėtyje yra kamparo, cineolo (eukaliptolo) ir mentolio; penkiagyslės mirtinės, paprastojo čiobrelio ir cineolo; citralio, cineolo (eukaliptolo), pušų spyglių eterinio aliejaus ir gvajakolio; sakų ir pušų spyglių ekstrakto. CHMP taip pat atsižvelgė į 2010 m. Prancūzijos nacionalinės agentūros atlikto saugumo vertinimo rezultatus.

Nauda

Valstybėse narėse, kuriose suteikta žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, rinkodaros teisė, jos buvo dešimtmečiais skiriamos nepavojingiems sveikatai ūmiems bronchų sistemos sutrikimams arba užsikimšus ryklei, o ypač sausam kosuliui, gydyti. Kamparas, mentolis ir eukaliptolas yra ikiklinikinių ir klinikinių požiūriu labiausiai ištirtos medžiagos. Išvados dėl šių preparatų veiksmingumo daugiausia susijusios su tradiciniu jų vartojimu, be to, jos paremtos duomenimis apie farmakodinamines jų savybes ir apie kosulio slopinamąjį ir priešuždegiminį jų, kaip vaistų, poveikį ikiklinikiniuose modeliuose. Didžioji dalis klinikinių duomenų yra gauta atvirų tyrimų metu, taip pat kaupiant klinikinės praktikos arba ekspertų nuomonių duomenis. Vis dėlto nėra jokių klinikinių duomenų, gautų iš lyginamųjų tyrimų (atsitiktinių imčių, dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų), bendros analizės arba metaanalizės būdu, palyginant terpenų darinių, naudojamų rektaliniu būdu, veiksmingumą be to, neatlikta tyrimų, kuriuose daugiausia dėmesio būtų skiriama kūdikiams ir vaikams.

Rizika

Pagrindiniai duomenys gauti kaupiant pavienių pranešimų, literatūros ir ikiklinikinių tyrimų duomenis. CHMP išnagrinėjo nemažai publikacijų, patvirtinančių, kad terpenų dariniai gali sukelti žmonėms traukulius. Buvo pastebėtos įvairios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant sunkius nervų sistemos sutrikimus vaikams, įskaitant traukulius, sujaudinimą, mieguistumą, hipersomniją, hipotoniją, orientacijos sutrikimą ir haliucinacijas. Atsižvelgiant į visas sisteminės organų klases, nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) daugiausia buvo nervų sistemos sutrikimai. Taip pat buvo nustatyti kiti sutrikimai, įskaitant odos bei kvėpavimo takų sutrikimus. Tiesiosios žarnos pažeidimai, įskaitant deginimo pojūtį tiesiojoje žarnoje, kelia ypatingą susirūpinimą dėl jų sunkumo ir dėl to, kad jie yra gydymo trukmę ribojantis veiksnys. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad galima daryti prielaidą, jog šis vaistas galėjo sukelti daugiau NRV, nei pranešta, kadangi tai yra nereceptinis vaistas. Galiausiai taip pat buvo nustatyta dozavimo arba vartojimo klaidų, t. y. atvejų, kai naudojamos / paskirtos žvakutės nebuvo tinkamos pagal vaiko amžių arba svorį.

CHMP taip pat peržiūrėjo Prancūzijos nacionalinės agentūros 2010 m. gegužės mėn. atliktą žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, kai jie skiriami vaikams, saugumo vertinimą. Nacionalinėje farmakologinio budrumo duomenų bazėje ir reguliariai atnaujinamuose saugumo protokoluose ataskaitose nustatyti 92 NRV atvejai, o maždaug 82 proc. (76 iš 92) šių atvejų pasireiškė jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams. Buvo pranešta apie trisdešimt atvejų, kai pasireiškė neurologiniai sutrikimai, be to, dvidešimt vienu atveju pasireiškus sunkiam šalutiniam poveikiui buvo patikimai nustatytas priežastinis pasekminis ryšys. Atvejais, kai buvo pranešta apie NRV pasireiškimo laiką, nurodyta, kad neurologinės NRV pasireiškė gydymo pradžios dieną. Dėl gydymo vaistais klaidų pasireiškė 5 neurologinės NRV. Daugeliu atvejų gydymo vaistais klaidas lėmė tai, kad vietoj kūdikiams skirto preparato buvo naudojamas vaikams skirtas preparatas. Buvo pranešta apie šešis vietinio pobūdžio sudirginimo atvejus ir vieną kraujavimo iš tiesiosios žarnos atvejį, po kurio pacientas pasveiko, be to, apie 12 odos NRV atvejų ir 2 kvėpavimo NRV atvejus.

CHMP taip pat pažymėjo, kad terpenų darinių vartojimas skiriant juos kitais būdais (tepant ant odos ir inhaliuojant) susijęs su nervų sistemos, odos sudirginimo ir vietinio toksiškumo rizika. Nors ir pripažindamas tiesioginių palyginamųjų duomenų apie žvakutes, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, šiais aspektais trūkumą ir tai, kad žvakutės galėtų būti naudojamos kaip pakaitinė gydymo priemonė vaikams, kurie netoleruoja gydymo tepalais, gydyti, CHMP laikėsi nuomonės, kad turimi duomenys patvirtina, jog terpenų darinių, skiriamų kūdikiams ir vaikams rektaliniu būdu, saugumo charakteristikos kelia rūpestį.

Mechanistiniu požiūriu, remiantis farmakologinėmis terpenų darinių savybėmis, šios medžiagos – nepoliniai (arba lipofiliniai) junginiai, panašūs į nepolines žmogaus kūno struktūras. Tai kelia ypatingą susirūpinimą skiriant vaistą vaikams ir kūdikiams, kurie turi mažai riebalų masės, nes šios medžiagos tiesiogiai veikia centrinę nervų sistemą (CNS), t. y. praktiškai vienintelę nepolinę tokio amžiaus asmenų kūno struktūrą. Be to, žinoma, kad žvakutės pasiskirsto per sisteminę kraujotaką dėl preparatų absorbcijos per tiesiosios žarnos gleivinę, kuri turi ypač daug kraujagyslių.

CHMP taip pat pažymėjo, kad remiantis ribotais turimais duomenimis neįmanoma nustatyti, ar yra tiesioginis ryšys tarp dozės ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą. CHMP nuomone, tai kelia susirūpinimą, ypač turint mintyje atvejus, kai vaikams buvo skiriama netinkama dozė arba netinkamos sudėties žvakutė, pvz., dėl to, kad tėvai naudojo vyresniems vaikams skirtas žvakutes kitiems šeimoje esantiems mažiems vaikams arba kūdikiams gydyti.

Rizikos mažinimo priemonės

Savo vertinime CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti rizikos mažinimo priemonių, skirtų pašalinti nustatytą riziką. Įvertinęs rinkodaros teisės turėtojų pateiktus pasiūlymus (įskaitant pasiūlymus į informacinius dokumentus įtraukti specialius išspėjimus, nustatyti žemesnę svorio ribą, apriboti gydymo trukmę, į kontraindikacijų sąrašą įtraukti vaikus, kuriems praeityje pasireiškė traukuliai arba kurie sirgo epilepsija, ir atkreipti dėmesį į sąveikas su kitais preparatais, kurių sudėtyje yra terpenų, dėl kurios gali padidėti neurologinių šalutinių reiškinių rizika, pavojų), CHMP laikėsi nuomonės, kad siekiant tinkamai kontroliuoti žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, keliamą riziką, be pasiūlytų priemonių būtina nurodyti, kad žvakučių negalima vartoti jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad dėl deginimo pojūčio tiesiojoje žarnoje pavojaus ir rizikos, susijusios su terpenų darinių kaupimusi audiniuose ir galvos smegenyse (dėl lipofilinių savybių jų metabolizmo ir eliminacijos greitis nežinomas), kuris gali sukelti neuropsichologinius sutrikimus, būtina apriboti gydymo šiuo vaistu trukmę kitose vaikų populiacijos grupėse iki 3 dienų.

Naudos ir rizikos santykis

Įvertinęs visus rinkodaros teisės turėtojų pateiktus duomenis, susijusius su žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, skyrimu jaunesniems nei 30 mėnesių amžiaus vaikams, taip pat atsižvelgdamas į Prancūzijos 2010 m. atlikto saugumo vertinimo duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad žvakutės, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, gali sukelti neurologinius sutrikimus, ypač traukulius, jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams, nes jų centrinė nervų sistema dar nesubrendusi ir tai lemia didesnę jos

jautrumą neurologiniam toksiniam vaistų poveikiui. Be to, žvakutės taip pat gali būti susijusios su deginimo pojūčio tiesiojoje žarnoje rizika. Nuspręsta, kad rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant iki priimtino lygio sumažinti neurologinio poveikio riziką jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams.

Nustatyta, kad kliniškai reikšmingas vaisto veiksmingumas vaikų populiacijoje yra labai nedidelis. Duomenų apie vaisto veiksmingumą gydant jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus nėra.

Taigi, atsižvelgdamas į neurologinio toksinio poveikio ir kitų nepageidaujamų reiškinių riziką vaikų populiacijoje, CHMP laikėsi nuomonės, kad įprastomis vartojimo sąlygoms vartojamų žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, naudos ir rizikos santykis gydant jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus yra neigiamas.

Preparato informacinių dokumentų pakeitimai

CHMP įvertino rinkodaros teisės turėtojų pateiktus pasiūlymus dėl preparato informacinių dokumentų pakeitimų. Visų pirma skyrėsi rekomendacijos dėl minimalaus amžiaus: kai kuriuos preparatus siūloma skirti naujagimiams, o kitus – nuo 1 ar net 6 mėnesių amžiaus. Siekdamas panaikinti šiuos neatitikimus ir atsižvelgdamas į su amžiumi susijusių gydymo šiais vaistais klaidų riziką, CHMP nusprendė suderinti tam tikras preparato informacinių dokumentų teksto dalis. Pagrindiniai pakeitimai, kuriems CHMP pritarė ir kurie prireikus turi būti įtraukti į visų žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, informacinius dokumentus, atsižvelgiant į amžiaus grupę, kuriai numatyta skirti preparatą, buvo susiję su kontraindikacijomis – 4.3 skyrius papildytas kontraindikacijomis dėl žvakučių skyrimo jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams (dėl neurologinio poveikio, ypač traukulių, rizikos), taip pat vaikams, kuriems praeityje pasireiškė febriliniai traukuliai arba kurie sirgo epilepsija, bei vaikams, kuriems neseniai buvo nustatyta tiesiosios žarnos ir išangės pažeidimų. Be to, dėl rizikos, susijusios su terpenų darinių kaupimusi audiniuose ir galvos smegenyse, taip pat dėl deginimo pojūčio tiesiojoje žarnoje rizikos vartojimo trukmė apribota iki 3 dienų.

Bendra išvada

Priimdamas nuomonę, CHMP atsižvelgė į visus turimus duomenis apie žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, kai jomis gydomi vaikai, saugumą, atkreipdamas dėmesį į tai, kad sukaupta mažai duomenų apie vaisto veiksmingumą vaikų populiacijoje, nėra duomenų apie vaisto veiksmingumą gydant jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus, žinomą terpenų darinių neurologinį toksinį poveikį, galimų sunkių neurologinių ir lokalinių pažeidimų riziką bei gydymo vaistais klaidų riziką, susijusią su kūdikių gydymu vaikams skirtų formų preparatais.

CHMP padarė išvadą, jog duomenys patvirtina susirūpinimą dėl to, kad žvakutės, kurių sudėtyje yra terpenų darinių gali sukelti neurologinius sutrikimus, ypač traukulius, jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams. Šis susirūpinimą sustiprino tai, kad nebuvo galimybės nustatyti jokio tiesioginio ryšio tarp terpenų darinių skiriamo kiekio ir nepageidaujamų reiškinių atsiradimo arba sunkumo. Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams kyla didesnė neurologinių sutrikimų rizika dėl to, kad jų centrinė nervų sistema dar nesubrendusi ir tai lemia didesnę jos jautrumą neurologiniam toksiniam vaistų poveikiui. Be to, nustatyta, kad kliniškai reikšmingas vaistų veiksmingumas vaikų populiacijoje labai nedidelis, o duomenų apie vaisto veiksmingumą gydant jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus nėra. Todėl CHMP padarė išvadą, kad į žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, kontraindikacijas reikėtų įtraukti jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus, taip pat vaikus, kuriems praeityje pasireiškė febriliniai traukuliai arba kurie sirgo epilepsija, ir vaikus, kuriems neseniai buvo nustatyta tiesiosios žarnos ir išangės pažeidimų. CHMP laikėsi nuomonės, kad reikėtų pakeisti rinkodaros teisių, kurių sąlygose nurodytas platus amžiaus diapazonas, sąlygas, nurodant, kad žvakučių negalima vartoti jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams, ir panaikinti preparatų, kurie buvo skirti vien tik jaunesniems nei 30 mėnesių vaikams gydyti, rinkodaros teises.

Rinkodaros teisės turėtojai ir CHMP taip pat susitarė dėl pranešimo „Tiesioginiams sveikatos priežiūros specialistams“ formuluotės, t. y. dokumento, kuriuo siekiama informuoti vaistus skiriančius

asmenis apie susitarimą dėl pirmiau nurodytų kontraindikacijų ir kuris turėtų būti nusiųstas susijusiems sveikatos priežiūros specialistams, įskaitant vaistininkus.

Su rinkodaros teisės dokumentacija pateiktų preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio panaikinimo arba pakeitimo, taikomo atsižvelgiant į patvirtintą pacientų amžiaus grupę, pagrindas

Kadangi

- CHMP apsvaustė visus turimus duomenis, įskaitant 2010 m. Prancūzijos atlikto saugumo vertinimo rezultatus;
- vaikų populiacijoje sukaupia labai nedaug veiksmingumo duomenų, o duomenų apie vaisto veiksmingumą gydant jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus nėra. Nuspręsta, kad bendra vaisto terapinė nauda nedidelė;
- žvakutėmis, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, gydant jaunesnius nei 30 mėnesių vaikus nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant neurologinius sutrikimus, daugiausia traukulius;
- nuspręsta, kad stipresnio neurologinio toksinio poveikio jaunesniems nei 30 mėnesių amžiaus vaikams biologinis tikėtumas patvirtintas, nes nesubrendusi centrinė nervų sistema jautresnė vaistų poveikiui;
- negalėjo būti nustatyta, ar yra tiesioginis ryšys tarp dozės ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą, o nustatytos nepageidaujamų neurologinių reakcijų rizikos negalėtų būti išvengta kitomis priemonėmis, išskyrus uždraudžiant skirti preparatą šiai pacientų grupei;
- CHMP padarė išvadą, kad įprastomis sąlygomis vartojamų žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių, naudos ir rizikos santykis gydant jaunesnius nei 30 mėnesių amžiaus vaikus yra neigiamas, todėl į jų kontraindikacijas reikėtų įtraukti šio amžiaus pacientų grupę, taip pat vaikus, kuriems praeityje pasireiškė febriliniai traukuliai arba kurie sirgo epilepsija, ir vaikus, kuriems neseniai buvo nustatyta tiesiosios žarnos ir išangės pažeidimų;

CHMP rekomendavo panaikinti žvakučių, kurių sudėtyje yra terpenų darinių (žr. I priedą), rinkodaros teises arba jas atitinkamai pakeisti, atsižvelgiant į patvirtintą pacientų amžiaus grupę. Atitinkamų preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti III priede.