

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ATBILSTOŠO ZĀĻU APRAKSTA,  
MARKĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS APAKŠPUNKTU  
ATSAUKŠANAI VAI IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI *EMA*, NEMOT VĒRĀ  
APSTIPRINĀTĀS POPULĀCIJAS VECUMU**

## Zinātniskie secinājumi

### Terpēnskābes atvasinājumus saturošu supozitoriju zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Terpēnskābes atvasinājumus saturoši supozitoriji Eiropā ir reģistrēti nacionālo procedūru veidā kops 1950. gadiem un pašlaik ir reģistrēti un tiek tirgoti septiņās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Preparāti parasti ir indicēti atbalstošai labdabīgu (vieglu) akūtu bronhiālu traucējumu, īpaši produktīva un neproduktīva klepus ārstēšanai. Pēc drošuma datu pārskatīšanas, ko 2010. gada maijā veica Francijas valsts aģentūra, lai pētītu iespējamo neiroloģisko risku, kas izpaužas galvenokārt ar krampjiem, pēc tās terpēnskābes atvasinājumus (arī kamparu, cineolu, niauli, dabīgo timiānu, terpineolu, terpīnu, citrālu, mentolu, priežu skuju, eikalipta un turpentīna ēteriskās eļļas) saturoši supozitoriji Francijā tika noteikti par kontraindicētiem bērniem līdz 30 mēnešu vecumam un bērniem, kuriem anamnēzē ir febrili krampji vai epilepsija. Pēc tam 2010. gada 27. oktobrī Francija iesniedza paziņojumu, sākot pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. panta 2. punktu, lai novērtētu iespējamo neiroloģisko risku un tā ietekmi uz terpēnskābes atvasinājumus saturošu supozitoriju ieguvuma un riska attiecību bērniem līdz 30 mēnešu vecumam. Procedūra sākās 2010. gada novembrī.

*CHMP* novērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu pilnīgumu.

Īpaši *CHMP* pievērsa uzmanību datiem par supozitorijiem, kas satur kamparu, cineolu (eikaliptolu) un mentolu, niauli, *thymus vulgaris* un cineolu, citrālu, cineolu (eikaliptolu), priežu ēterisko eļļu un gvajakolu, turpentīnu un priežu ekstraktu. *CHMP* ņēma vērā arī 2010. gadā Francijas valsts aģentūras sagatavoto drošuma datu pārskatu.

#### Ieguvumi

Dalībvalstīs, kurās terpēnskābes atvasinājumus saturoši supozitoriji ir reģistrēti, tie gadu desmitiem ir lietoti labdabīgu akūtu bronhiālu traucējumu vai orofaringeāla sastrēguma, īpaši neproduktīva klepus ārstēšanai. Kampars, mentols un eikaliptols ir no preklīniskā un klīniskā viedokļa visvairāk pētītās vielas. Efektivitāti apliecina galvenokārt tradicionālā šo preparātu lietošana un dati par farmakodinamiskām īpašībām un šo vielu ietekmi kā klepu nomācošiem un pretiekaisuma līdzekļiem preklīniskos modeļos. Lielākā daļa klīnisko datu ir iegūta atklātos pētījumos, kā arī klīniskā praksē vai arī no ekspertu atzinumiem. Tomēr nav klīnisko datu, kas būtu iegūti no salīdzinošiem pētījumiem (nejaušinātiem, dubultmaskētiem un kontrolētiem pētījumiem), apvienotām analīzēm vai meta-analīzēm, kurās salīdzināta rektāli lietotu terpēnskābes atvasinājumu efektivitāte, un nav pieejami pētījumi, kuros uzmanība būtu pievērsta zīdaiņiem un bērniem.

#### Riski

Galvenie dati bija iegūti no spontāniem ziņojumiem, literatūras un preklīniskiem pētījumiem. *CHMP* pārskatīja vairākas publikācijas, kuras apstiprina, ka terpēnskābes atvasinājumi cilvēkiem var izraisīt krampjus. Bērniem ziņots par vairākām zāļu blakusparādībām, arī par nopietniem nervu sistēmas traucējumiem, tostarp krampjiem, uzbudinājumu, miegainību, hipersomniju, hipotoniju, dezorientāciju un halucinācijām. Ņemot vērā visas orgānu sistēmu grupas, ziņots galvenokārt par nervu sistēmas nevēlamām reakcijām. Konstatēti arī citi traucējumi, tostarp ādas bojājumi un elpceļu slimības. Īpašas bažas rada taisnās zarnas bojājumi, arī dedzināšanas sajūta taisnajā zarnā – gan smaguma pakāpes dēļ, gan kā ārstēšanas ilgumu ierobežojošs faktors. *CHMP* arī ņēma vērā, ka, tā kā zāles ir bezrecepšu, iespējams, par visiem gadījumiem ziņojumi nav saņemti. Konstatēja arī zāļu izsniegšanas un lietošanas kļūdas gadījumos, kad lietotais/parakstītais supozitorijs nebija piemērots bērna vecumam vai ķermeņa masai.

*CHMP* pārskatīja arī Francijā 2010. gada maijā pabeigto drošības novērtējumu par terpēnskābes atvasinājumus saturošu supozitoriju lietošanu bērniem. Valsts farmakovigilances datu bāzē konstatēja kopumā 92 zāļu blakusparādību gadījumus un periodiski atjaunojamus drošuma ziņojumus, aptuveni 82% (76/92) šo gadījumu bija bērniem līdz 30 mēnešu vecumam. Trīsdesmit gadījumi bija saistīti ar neiroloģiskiem traucējumiem, 21 gadījumā saistība ar zāļu lietošanu bija ticama. Gadījumos, kad bija norādīts reakcijas sākuma laiks, neiroloģiskās blakusparādības radās ārstēšanas uzsākšanas dienā. Zāļu

lietošanas kļūdas piecos gadījumos bija saistītas ar neiroloģiskām blakusparādībām. Lielākajā daļā gadījumu zāļu lietošanas kļūdas bija saistītas ar bērniem paredzētās zāļu formas lietošanu zīdaiņiem domātās zāļu formas vietā. Ziņots par sešiem lokāla kairinājuma gadījumiem un vienu taisnās zarnas asiņošanas gadījumu ar labvēlīgu iznākumu, kopumā ziņojumi saņemti par 12 ādas blakusparādību gadījumiem un diviem ar elpceļiem saistītu blakusparādību gadījumiem.

*CHMP* ņēma vērā, ka citā veidā (uz ādas un inhalāciju veidā) lietoti terpēnskābes atvasinājumi ir saistīti ar neiroloģiska, ādas un lokāla toksiskuma risku. Atzīstot, ka nav pieejams tiešs terpēnskābes atvasinājumu saturošu supozitoriju salīdzinājums no šāda aspekta un ka supozitoriji varētu būt terapeitiska alternatīva bērniem, kuri nepanes ārstēšanu ar ziedēm, *CHMP* secināja, ka pieejamie dati apstiprina, ka bažas rada zīdaiņiem un bērniem rektāli lietotu terpēnskābes atvasinājumu drošības īpašības.

No mehāniskā viedokļa, ņemot vērā terpēnskābes atvasinājumu farmakoloģiskās īpašības, šīs vielas ir nepolāri (vai lipofiliski) savienojumi, kuriem konstatēta afinitāte pret nepolārām cilvēka organisma struktūrām. Tas īpaši rada bažas bērniem un zīdaiņiem, kuriem ir maza tauku masa, jo šīs vielas nokļūst centrālajā nervu sistēmā (CNS), kas ir praktiski vienīgā apolārā struktūra tajā vecumā. Turklāt zināms, ka supozitorijos esošās vielas izplatās sistēmiski, jo notiek preparāta uzsūkšanās caur taisnās zarnas gļotādu, kas ir īpaši labi apasiņota.

*CHMP* atzīmēja, ka ierobežotais datu daudzums neļauj noteikt, vai pastāv tieša saistība starp ievadīto devu un novērotajām blakusparādībām. *CHMP* uzskatīja, ka tas rada bažas, īpaši izvērtējot gadījumus, kad bērniem lietota nepiemērota deva vai supozitoriju zāļu forma, piemēram, gadījumos, kad vecāki lielākiem bērniem izsniegtos supozitorijus lietojuši ģimenē esošiem jaunākiem bērniem vai zīdaiņiem.

#### Riska mazināšanas pasākumi

Savā novērtējumā *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekiem ierosināt riska mazināšanas pasākumus, lai novērstu konstatēto risku. Novērtējot reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos priekšlikumus (kas ietver īpašus brīdinājumus, mazākās ķermeņa masas ierobežojumu, ārstēšanas ilguma ierobežojumu, kontrindikāciju noteikšanu gadījumos, kad pacientam anamnēzē ir krampji vai epilepsija, un informāciju par mijiedarbības risku ar citiem terpēnskābes atvasinājumu saturošiem līdzekļiem, kas varētu palielināt neiroloģisku blakusparādību risku), *CHMP* uzskatīja, ka papildus ierosinātajiem pasākumiem nepieciešams noteikt kontrindikāciju bērniem līdz 30 mēnešu vecumam, lai atbilstoši novērstu terpēnskābes atvasinājumu saturošu supozitoriju radīto risku. *CHMP* arī uzskatīja par nepieciešamu ierobežot terapijas ilgumu atlikušajai apstiprinātajai pediatriskajai populācijai līdz 3 dienām, pamatojoties uz risku, ka iespējama dedzinoša sajūta taisnajā zarnā, un uz riskiem, kas saistīti ar terpēnskābes atvasinājumu uzkrāšanos audos un galvas smadzenēs (metabolisma un izvadīšanās ātrums nav zināms to lipofilisko īpašību dēļ), kas var novest pie neiropsiholoģiskiem traucējumiem.

#### Ieguvuma un riska attiecība

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku par terpēnskābes atvasinājumu saturošu supozitoriju lietošanu bērniem līdz 30 mēnešu vecumam iesniegto datu pilnīgumu un datus, kas iegūti Francijā 2010. gadā veiktajā drošuma pārskatā, *CHMP* uzskatīja, ka terpēnskābes atvasinājumu saturošie supozitoriji bērniem līdz 30 mēnešu vecumam var izraisīt neiroloģiskus traucējumus, jo īpaši krampjus, kas skaidrojams ar nenobriedušu centrālo nervu sistēmu, kas var būt jutīgāka pret neiroloģisko toksicitāti. Turklāt supozitoriju lietošana var būt saistīta arī ar risku, ka radīsies dedzinoša sajūta taisnajā zarnā. Uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami, lai mazinātu neiroloģisko risku līdz pieņemamam līmenim bērniem līdz 30 mēnešu vecumam.

Klīniski nozīmīga efektivitāte ir ierobežota pediatriskajā populācijā. Dati par efektivitāti nav pieejami attiecībā uz bērniem līdz 30 mēnešu vecumam.

Līdz ar to, ņemot vērā neiroloģiskas toksicitātes un citu blakusparādību risku bērniem, *CHMP* atzina, ka terpēnskābes atvasinājumus saturošo supozitoriju ieguvuma un riska attiecība bērniem līdz 30 mēnešu vecumam parastos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

### ***Izmaiņas zāļu aprakstā***

*CHMP* novērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos ierosinājumus pārskatītam zāļu aprakstam. Ieteicamais minimālais vecums dažiem preparātiem bija norādīts jaundzimušā vecums, bet citiem – viens vai pat seši mēneši. Lai novērstu šīs atšķirības, kā arī, ņemot vērā zāļu lietošanas kļūdu risku saistībā ar vecumu, *CHMP* nolēma saskaņot noteiktus zāļu aprakstu tekstu apakšpunktus. Galvenās *CHMP* apstiprinātās izmaiņas, kas jānorāda visu terpēnskābes atvasinājumus saturošo supozitoriju zāļu aprakstos atbilstoši norādītajam preparāta lietošanas vecumam, ietvēra kontraindikāciju pievienošanu 4.3. apakšpunktā bērniem līdz 30 mēnešu vecumam neiroloģisku traucējumu, īpaši krampju riska dēļ, kā arī bērniem, kam anamnēzē ir febrili krampji vai epilepsija, un bērniem, kam nesen anamnēzē bijis anorektāls bojājums. Turklāt, pamatojoties uz risku, kas saistīts ar terpēnskābes atvasinājumu uzkrāšanos audos un galvas smadzenēs un ar risku, ka iespējama dedzinoša sajūta taisnajā zarnā, lietošanas ilgumu ierobežoja līdz trīs dienām.

### ***Vispārējs secinājums***

Formulējot atzinumu, *CHMP* ņēma vērā par terpēnskābes atvasinājumus saturošo supozitoriju drošumu bērniem pieejamo datu pilnīgumu, atzīmējot, ka pieejams maz datu par efektivitāti attiecībā uz pediatriko populāciju, ka nav datu par efektivitāti attiecībā uz bērniem līdz 30 mēnešu vecumam, kā arī zināmo terpēnskābes atvasinājumu neiroloģisko toksicitāti, potenciāli smagu neiroloģisku un lokālu bojājumu risku un zāļu lietošanas kļūdu risku, bērniem paredzētās zāļu formas nepareizi lietojot zīdaiņiem.

*CHMP* secināja, ka dati apstiprina bažas, ka terpēnskābes atvasinājumus saturošie supozitoriji bērniem līdz 30 mēnešu vecumam var izraisīt neiroloģiskus traucējumus, īpaši krampjus. Šīs bažas vairo fakts, ka nav iespējams noteikt tiešu saistību starp lietoto terpēnskābes atvasinājumu daudzumu un blakusparādību rašanos vai smaguma pakāpi. Klīniskie pierādījumi liecina, ka bērniem līdz 30 mēnešu vecumam ir lielāka nosliece uz neiroloģiskiem traucējumiem centrālās nervu sistēmas nenobrieduma dēļ, kā rezultātā iespējams lielāks jutīgums pret neiroloģisko toksicitāti. Klīniski nozīmīga efektivitāte ir ierobežota pediatrikajā populācijā un nav datu par drošību bērniem līdz 30 mēnešu vecumam. Tādēļ *CHMP* secināja, ka terpēnskābes atvasinājumus saturošu supozitoriju lietošana bērniem līdz 30 mēnešu vecumam, kā arī bērniem, kam anamnēzē ir epilepsija vai febrili krampji, un bērniem, kam nesen anamnēzē bijis anorektāls bojājums, ir kontraindicēta. *CHMP* uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības ar lielu apstiprināto vecuma diapazonu ir jāmaina, kā kontraindikāciju norādot lietošanu bērniem līdz 30 mēnešu vecumam, bet reģistrācijas apliecības, kurās vienīgais apstiprinātais vecuma diapazons ir bērniem līdz 30 mēnešu vecumam, ir jāatsauc.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki un *CHMP* arī vienojās par vēstules veselības aprūpes speciālistam formulējumu, lai informētu zāļu parakstītājus par iepriekš norādītām kontraindikācijām un nosūtītu šo vēstuli atbilstošiem veselības aprūpes speciālistiem, arī farmaceitiem.

**Pamatojums atbilstošo zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju apakšpunktu izmaiņām vai reģistrācijas apliecību atsaukšanai, ņemot vērā apstiprinātās populācijas vecuma diapazonu**

Tā kā:

- *CHMP* ņēma vērā pieejamo datu pilnīgumu, arī Francijā 2010. gadā veikto drošuma pārskatu;
- vispārējie efektivitātes dati ir nepietiekami pediatrikajā populācijā un šādu datu nav attiecībā uz bērniem līdz 30 mēnešu vecumam. Vispārējais terapeitiskais ieguvums ir uzskatāms par ierobežotu;
- saistībā ar terpēnskābes atvasinājumus saturošu supozitoriju lietošanu bērniem līdz 30 mēnešu vecumam radušās nopietnas zāļu blakusparādības, arī neiroloģiski traucējumi, galvenokārt krampji;
- bioloģiskais pamatojums palielinātai neiroloģiskai toksicitātei bērniem līdz 30 mēnešu vecumam ir pierādīts un skaidrojams ar nenobriedušu centrālo nervu sistēmu, kas palielina šādu traucējumu iespējamību;
- nebija iespējams noteikt devas un blakusparādību rašanās sakarību, un novēroto neiroloģisko blakusparādību risku nav iespējams atbilstoši novērst ar citiem pasākumiem, kā vien nosakot kontrindikācijas šai populācijai;
- *CHMP* secināja, ka terpēnskābes atvasinājumus saturošo supozitoriju ieguvuma un riska attiecība bērniem līdz 30 mēnešu vecumam parastos lietošanas apstākļos nav pozitīva un ka tādēļ to lietošana šā vecuma populācijā, kā arī bērniem, kam anamnēzē ir epilepsija vai febrili krampji, un bērniem, kam nesen anamnēzē bijis anorektāls bojājums, ir kontrindicēta;

*CHMP* ieteica, ņemot vērā apstiprināto populācijas vecumu, attiecīgi atsaukt vai mainīt terpēnskābes atvasinājumus saturošo supozitoriju reģistrācijas apliecības (skatīt I pielikumu). Izmaiņas, kas veicamas atbilstošos zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos, ir norādītas III pielikumā.