

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY UNIEWAŻNIENIA LUB ZMIAN  
W ODPOWIEDNICH PUNKTACH CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ  
EMA MAJĄCE ZASTOSOWANIE W ZALEŻNOŚCI OD ZAKRESU WIEKU  
ZATWIERDZONEJ POPULACJI**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej czopków zawierających pochodne terpenowe (patrz Aneks I).**

Czopki zawierające pochodne terpenowe były zatwierdzane na obszarze Europy w drodze procedur krajowych od lat 50. XX w. i są obecnie zatwierdzone oraz wprowadzone do obrotu w siedmiu państwach członkowskich UE. Produkty te są typowo wskazane w leczeniu pomocniczym niezłośliwych ostrych zaburzeń oskrzeli, zwłaszcza kaszlu produktywnego (z odkrztuszaniem) i kaszlu nieproduktywnego (suchego). Po zakończonej w maju 2010 r. ocenie bezpieczeństwa przeprowadzonej przez francuski organ krajowy, w celu zbadania możliwych zagrożeń ze strony układu nerwowego, głównie w postaci drgawek, we Francji czopki zawierające pochodne terpenowe (takie jak kamfora, cyneol, niaouli, tymianek pospolity, terpineol, terpinina, cytral, mentol i olejki eteryczne z igieł sosny, eukaliptus i terpentyna) zostały przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy oraz u dzieci, u których w przeszłości występowały drgawki gorączkowe lub padaczka. W wyniku tego, w dniu 27 października 2010 r., Francja złożyła powiadomienie, które zapoczątkowało procedurę na mocy art. 31 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE w celu oceny możliwego ryzyka ze strony układu nerwowego i jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy. Procedurę wszczęto w listopadzie 2010 r.

CHMP ocenił całość danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W szczególności CHMP rozpatrzył dane dotyczące czopków zawierających kamforę, cyneol (eukaliptol) i mentol, niaouli, tymianek pospolity i cyneol, cytral, cyneol (eukaliptol), olejek eteryczny sosnowy i gwajakol, terpentynę i wyciąg z sosny. CHMP wziął także pod uwagę ocenę bezpieczeństwa przeprowadzoną w 2010 roku przez francuski organ krajowy.

#### Korzyści

W państwach członkowskich, gdzie zatwierdzone są czopki zawierające pochodne terpenowe, środki te są stosowane od dziesięcioleci w leczeniu niezłośliwych ostrych zaburzeń oskrzeli lub stanów zastoinowych jamy nosowo-gardłowej, zwłaszcza w kaszlu suchym.

Z punktu widzenia przedklinicznego i klinicznego najlepiej poznane substancje to kamfora, mentol i eukaliptol. Skuteczność opiera się głównie na tradycji stosowania tych produktów popartej danymi dotyczącymi właściwości farmakodynamicznych i wykazanym w modelach przedklinicznych wpływem przeciwwzapalnym i hamującym kaszel. Większość danych klinicznych wywodzi się z badań prowadzonych metodą otwartej próby oraz danych z praktyki klinicznej i opinii ekspertów. Jednak brak jest danych pochodzących z badań porównawczych (z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną), analiz zbiorczych lub metaanaliz porównujących skuteczność pochodnych terpenowych stosowanych doodbytniczo. Niedostępne są także badania dotyczące niemowląt i dzieci.

#### Zagrożenia

Główne dane uzyskano ze zgłoszeń spontanicznych, piśmiennictwa i danych przedklinicznych. CHMP dokonał oceny wielu publikacji potwierdzających, że pochodne terpenowe mogą wywołać drgawki u ludzi. Wiele polekowych działań niepożądanych, w tym poważne zaburzenia układu nerwowego, zgłaszano u dzieci i były to: drgawki, pobudzenie, senność, nadmierna senność, hipotonia, zaburzenia orientacji i omamy. Przy wzięciu pod uwagę wszystkich klas układów i narządów głównie zgłaszanymi polekowymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia układu nerwowego. Obserwowano także inne zaburzenia, takie jak zaburzenia skóry i zaburzenia układu oddechowego. Szczególnej uwagi wymagają zmiany chorobowe w obrębie odbytu m.in. pieczenie odbytu z uwagi na ich nasilenie oraz fakt, że są czynnikiem ograniczającym czas trwania leczenia. CHMP zwrócił także uwagę, że ze względu na status dostępności bez przepisu lekarza można przypuszczać, iż liczba zgłoszeń działań niepożądanych jest zaniżona. Ponadto stwierdzono także błędy w wydawaniu lub podawaniu leków w przypadkach, gdy podany/przepisany czopek nie był odpowiedni w stosunku do wieku lub masy ciała dziecka.

CHMP dokonał także przeglądu oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej we Francji dotyczącej stosowania czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci, zakończonej w maju 2010 r. W krajowej bazie danych z obserwacji w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz w okresowych raportach o bezpieczeństwie stwierdzono łącznie 92 przypadki niepożądanego działania leku, z których około 82% (76/92) stanowiły przypadki dotyczące dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy. Trzydzieści przypadków dotyczyło zaburzeń ze strony układu nerwowego, a w dwudziestu jeden przypadkach wykazano wiarygodny związek z leczeniem. W przypadkach, dla których podano czas do pojawienia się działań niepożądanych, działania niepożądane ze strony układu nerwowego pojawiały się w dniu rozpoczęcia leczenia. W 5 przypadkach działania niepożądane ze strony układu nerwowego miały związek z błędami w stosowaniu leku. W większości przypadków błędy w stosowaniu leku polegały na zastosowaniu preparatu dla dzieci zamiast preparatu dla niemowląt. Odnotowano sześć przypadków miejscowego podrażnienia i jeden przypadek krwawienia z odbytu, które zakończyły się pomyślnie oraz 12 przypadków działań niepożądanych ze strony skóry i 2 przypadki działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

CHMP zwrócił również uwagę, że pochodne terpenowe stosowane inną drogą (przez skórę i w inhalacji) mają również związek z zagrożeniami ze strony układu nerwowego, skóry i z toksycznością miejscową. Mając świadomość, że brak jest bezpośrednich porównań czopków zawierających pochodne terpenowe pod względem tych kwestii oraz że czopki mogą być alternatywą leczniczą u dzieci, które nie tolerują leczenia z zastosowaniem maści, CHMP uznał, że obecnie dostępne dane potwierdzają, iż profil bezpieczeństwa pochodnych terpenowych stosowanych doodbytniczo u niemowląt i dzieci budzi obawy.

Z mechanistycznego punktu widzenia, pod względem właściwości farmakologicznych pochodnych terpenowych, substancje te są związkami niepolarnymi (lipofilnymi), wykazującymi powinowactwo do niepolarnych struktur organizmu ludzkiego. Budzi to obawy zwłaszcza w przypadku dzieci i niemowląt, które mają niską masę tłuszczową, jako że te substancje przedostają się do ośrodkowego układu nerwowego, praktycznie jedynej niepolarnej struktury w tym wieku. Wiadomo też, że czopki ulegają ogólnoustrojowej dystrybucji z powodu wchłaniania produktu z błony śluzowej odbytu, która jest szczególnie unaczyniona.

CHMP zwrócił także uwagę, że ograniczone dostępne dane uniemożliwiły ustalenie, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy zastosowaną dawką a obserwowanymi działaniami niepożądanymi. CHMP uznał to za istotne, zwłaszcza w przypadkach, gdy dzieci były ekspozowane na nieodpowiednie dawki lub preparaty w czopkach, na przykład z powodu podania przez rodziców czopków zaleconych dla starszego dziecka innemu, młodszemu dziecku lub niemowlęciu w rodzinie.

### Środki minimalizacji ryzyka

Podczas oceny CHMP zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o zaproponowanie środków minimalizacji ryzyka mających na celu opanowanie rozpoznanych zagrożeń. Po ocenie propozycji przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne (takich jak: wprowadzenie specjalnych ostrzeżeń, niższy zakres masy ciała, ograniczenie czasu trwania leczenia, przeciwwskazanie w przypadku występowania drgawek lub padaczki w przeszłości i podkreślenie ryzyka interakcji z innymi produktami zawierającymi terpeny, co może doprowadzić do zwiększonego ryzyka działań niepożądanych ze strony układu nerwowego) CHMP uznał, że w celu odpowiedniego zarządzania profilem ryzyka dla czopków zawierających pochodne terpenowe oprócz zaproponowanych środków konieczne jest wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 30 miesięcy. CHMP uznał także za konieczne ograniczenie czasu trwania leczenia w pozostałych zarejestrowanych populacjach pediatrycznych do 3 dni ze względu na ryzyko pieczenia odbytu oraz zagrożenia związane z przechowywaniem pochodnych terpenowych w tkankach i mózgu (tempo metabolizmu i eliminacji jest nieznane ze względu na ich właściwości lipofilne), co może prowadzić do zaburzeń neuropsychologicznych.

### Stosunek korzyści do ryzyka

Po rozważeniu wszystkich przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne danych dotyczących stosowania czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy i po uwzględnieniu wyników oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej we Francji w 2010 r. CHMP uznał, że czopki zawierające pochodne terpenowe mogą wywoływać zaburzenia ze strony układu nerwowego, zwłaszcza drgawki u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy z powodu niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego prowadzącej do większej podatności na toksyczne wpływy na układ nerwowy. Stosowanie czopków wiąże się także z ryzykiem występowania pieczenia odbytu. Uznano, że środki minimalizacji ryzyka zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne są niewystarczające, aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń ze strony układu nerwowego do dopuszczalnego poziomu u dzieci poniżej 30 miesięcy.

U dzieci wykazano ograniczoną istotną klinicznie skuteczność. U dzieci poniżej 30 miesięcy nie są dostępne dane dotyczące skuteczności.

W wyniku tego, biorąc pod uwagę ryzyko toksycznego wpływu na układ nerwowy i inne zdarzenia niepożądane w populacji dzieci CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka czopków zawierających pochodne terpenowe w populacji dzieci poniżej 30 miesięcy jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania.

### **Zmiany w informacji o produkcie.**

CHMP ocenił proponowane przez podmioty odpowiedzialne poprawione informacje o produkcie. W szczególności stwierdzono różnice w zaleceniach dotyczących minimalnego wieku, który wahał się od okresu noworodkowego do 1. lub nawet 6. miesiąca życia dla innych produktów. W celu zniesienia tych różnic i biorąc pod uwagę ryzyko błędów w leczeniu w związku z wiekiem CHMP postanowił ujednoczyć określone punkty treści informacji o produkcie. Główne zmiany zatwierdzone przez CHMP, które mają być zamieszczone w stosownych przypadkach w informacji o produkcie dla wszystkich czopków zawierających pochodne terpenowe w zależności od zakresu wieku, w którym produkt jest przeznaczony do stosowania, polegały na wprowadzeniu w punkcie 4.3 przeciwwskazań do stosowania u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy z uwagi na ryzyko zaburzeń ze strony układu nerwowego, zwłaszcza drgawek, oraz u dzieci, u których w przeszłości rozpoznano drgawki gorączkowe lub padaczkę oraz u dzieci, u których w bliskiej przeszłości występowały uszkodzenia odbytu i odbytnicy. Ponadto czas stosowania został ograniczony do 3 dni, z uwagi na ryzyko związane z gromadzeniem pochodnych terpenowych w tkance mózgowej i mózgu i ryzyko pieczenia odbytu.

### **Wnioski ogólne**

Aby wydać decyzję, CHMP wziął pod uwagę ogół dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci, zwracając uwagę na ograniczone dane dotyczące skuteczności w populacji pediatrycznej, brak danych dotyczących skuteczności u dzieci poniżej 30 miesięcy, poznany toksyczny wpływ na układ nerwowy pochodnych terpenowych, ryzyko potencjalnie poważnych neurologicznych i miejscowych uszkodzeń oraz ryzyko błędów w leczeniu wynikających z omyłkowego stosowania preparatów dla dzieci u niemowląt.

CHMP uznał, że dane potwierdzają obawy, iż czopki zawierające pochodne terpenowe mogą wywoływać zaburzenia ze strony układu nerwowego, w szczególności drgawki u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy. Obawy te nasila fakt, że nie można ustalić bezpośredniego związku pomiędzy ilością podanych pochodnych terpenowych a występowaniem lub nasileniem zdarzeń niepożądanych. Dowody kliniczne wskazują, że dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy są bardziej podatne na występowanie zaburzeń ze strony układu nerwowego z powodu niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącej do wyższej podatności na toksyczne wpływy na układ nerwowy. Ponadto wykazano ograniczoną klinicznie istotną skuteczność w populacji pediatrycznej i nie są dostępne dane dotyczące skuteczności u dzieci poniżej 30 miesięcy. Dlatego CHMP uznał, że należy wprowadzić przeciwwskazanie do stosowania czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci poniżej 30 miesięcy i u dzieci, u których w przeszłości rozpoznano padaczkę lub drgawki gorączkowe oraz

u dzieci, u których w bliskiej przeszłości występowały uszkodzenia odbytu i odbyticy. Zdaniem CHMP do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zatwierdzonym szerokim zakresem wieku należy wprowadzić zmiany polegające na wprowadzeniu przeciwwskazania do stosowania u dzieci w wieku mniej niż 30 miesięcy, natomiast pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w których jedynym zatwierdzonym zakresem wieku jest wiek mniej niż 30 miesięcy, powinny zostać unieważnione.

Podmioty odpowiedzialne wraz z CHMP uzgodniły także sformułowanie bezpośredniego pisma do pracowników służby zdrowia w celu poinformowania lekarzy przepisujących lek o uzgodnionych powyżej przedstawionych przeciwwskazaniach, które ma być rozesłane do odpowiednich pracowników służby zdrowia, w tym również do farmaceutów.

**Podstawy unieważnienia lub wprowadzenia zmian w odpowiednich punktach charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mające zastosowanie w zależności od zakresu wieku zatwierdzonej populacji.**

Zważywszy, że:

- CHMP rozpatrzył ogół dostępnych danych, w tym ocenę bezpieczeństwa przeprowadzoną we Francji w 2010 r.
- Dane dotyczące ogólnej skuteczności są niewystarczające dla populacji pediatrycznej i brak ich dla dzieci poniżej 30 miesięcy. Ogólną korzyść terapeutyczną uznano za ograniczoną.
- Ze stosowaniem czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci poniżej 30 miesięcy miały związek ciężkie działania niepożądane leku takie jak zdarzenia ze strony układu nerwowego, głównie drgawki.
- Biologiczne prawdopodobieństwo zwiększonego toksycznego wpływu na układ nerwowy u dzieci poniżej 30 miesięcy uznano za ustalone z powodu niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego, która prowadzi do większej podatności.
- Nie można ustalić związku pomiędzy działaniami niepożądanymi a dawką leku, a obserwowane ryzyko zdarzeń ze strony układu nerwowego nie może być odpowiednio opanowane za pomocą środków innych niż wprowadzenie przeciwwskazania w tej populacji.
- CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka czopków zawierających pochodne terpenowe u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania i należy wprowadzić przeciwwskazanie do ich stosowania w tej grupie wiekowej i u dzieci, u których w przeszłości występowały padaczka lub drgawki gorączkowe oraz u dzieci, u których w bliskiej przeszłości występowały uszkodzenia odbytu i odbyticy.

CHMP zalecił unieważnienie lub wprowadzenie zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla czopków zawierających pochodne terpenowe mające zastosowanie w zależności od zakresu wieku zatwierdzonej populacji (patrz Aneks I). Zmiany do wprowadzenia w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III.