

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZRUŠENIA ALEBO ZMIEN A DOPLNENÍ
V PRÍSLUŠNÝCH ČASTIACH SÚHRNOV CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ
LIEKU, OZNAČENIA OBALU A PÍSOMNEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV,
PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMA VZHLADOM NA VEKOVÝ ROZSAH SCHVÁLENEJ
SKUPINY PACIENTOV**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty (pozri prílohu I)

Čapíky obsahujúce terpénové deriváty boli v Európe povolené na základe vnútroštátnych postupov v 50. rokoch 20. storočia a v súčasnosti sú povolené a uvedené na trh v siedmich členských štátoch EÚ. Produkty sú zvyčajne indikované na podpornú liečbu benígnych (miernych) akútnych bronchiálnych porúch, najmä produktívneho a neproduktívneho kašľa. Na základe prieskumu bezpečnosti, ktorý v máji 2010 uskutočnila národná agentúra vo Francúzsku na zistenie potenciálnych neurologických rizík, ktoré predstavujú najmä kŕče, boli čapíky obsahujúce terpénové deriváty (vrátane gáfru, cineolu, niaouli, materinej dúšky, terpineolu, terpinu, citralu, mentolu a esenciálnych olejov z ihličia borovice, eukalyptu a terpentínu) vo Francúzsku kontraindikované v prípade detí mladších ako 30 mesiacov a v prípade detí s anamnézou febrilných kŕčov alebo epilepsie. Francúzsko vzápätí 27. októbra 2010 predložilo oznámenie o začatí konania o postúpenej veci podľa článku 31 ods. 2 smernice 2001/83/ES na posúdenie možného neurologického rizika a jeho vplyvu na pomer prínosu a rizika čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty v prípade detí mladších ako 30 mesiacov. Toto konanie sa začalo v novembri 2010.

Výbor CHMP posúdil celkové údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP preskúmal najmä údaje týkajúce sa čapíkov obsahujúcich gáfor, cineol (eukalyptol) a mentol, niaouli, materinu dúšku a cineol, citral, cineol (eukalyptol), esenciálny olej z borovice a guajakol, terpentín a borovicovú esenciu. Výbor CHMP zohľadnil aj prieskum bezpečnosti, ktorý v roku 2010 uskutočnila národná agentúra vo Francúzsku.

Prínosy

V členských štátoch, v ktorých sú čapíky obsahujúce terpénové deriváty povolené, sa používajú už desiatky rokov na liečbu benígnych akútnych bronchiálnych porúch alebo kongestívnych stavov orofarynxu, najmä neproduktívneho kašľa. Z predklinického a klinického hľadiska je najlepšie preskúmaný gáfor, mentol a eukalyptol. Účinnosť je založená najmä na tradičnom používaní týchto produktov a je podporená údajmi o farmakodynamických vlastnostiach a ich účinkoch potláčajúcich kašeľ a protizápalových účinkoch v predklinických modeloch. Väčšina klinických údajov je odvodená z otvorených štúdií, ako aj z údajov z klinickej praxe alebo názorov odborníkov. Žiadne klinické údaje však nie sú odvodené z komparatívnych štúdií (randomizované dvojito zaslepené kontrolované štúdie), súhrnných analýz alebo meta-analýz porovnávajúcich účinnosť terpénových derivátov podávaných rektálne, a nie sú dostupné žiadne štúdie skúmajúce dojčatá a deti.

Riziká

Hlavné údaje boli získané zo spontánnych hlásení, z literatúry a z predklinických údajov. Výbor CHMP preskúmal niekoľko publikácií, ktoré potvrdzujú, že terpénové deriváty môžu u ľudí vyvolať kŕče. V prípade pediatrických pacientov bolo hlásených niekoľko nežiaducich liekových reakcií vrátane závažných porúch nervového systému, a síce kŕčov, trasľavosti, ospalosti, hypersomnie, hypotónie, dezorientácie a halucinácií. Keď sa zohľadnia všetky triedy orgánových systémov, hlásené nežiaduce liekové reakcie tvorili najmä poruchy nervového systému. Zistili sa tiež ďalšie poruchy vrátane kožných porúch a respiračných porúch. Mimoriadne obavy vyvolávajú rektálne lézie vrátane pálenia konečníka vzhľadom na ich závažnosť a preto, že predstavujú limitujúci faktor pre dĺžku liečby. Výbor CHMP tiež poznamenal, že sa môže predpokladať nedostatočné podávanie hlásení v dôsledku toho, že tieto lieky nie sú na lekárske predpis. Zistili sa tiež chyby vo vydávaní alebo podávaní lieku v prípadoch, keď podaný/predpísaný čapík nebol vhodný pre vek alebo hmotnosť dieťaťa.

Výbor CHMP preskúmal tiež hodnotenie bezpečnosti používania čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty vo Francúzsku v prípade detí, ktoré sa uskutočnilo v máji 2010. Vo vnútroštátnej databáze dohľadu nad liekmi a v aktualizovaných periodických správach o bezpečnosti lieku sa zistilo celkovo 92 prípadov nežiaducich liekových reakcií, pričom asi 82 % (76/92) týchto prípadov sa vyskytlo u detí mladších ako 30 mesiacov. Bolo hlásených tridsať prípadov, ktoré sa týkali neurologických porúch,

a dvadsaťjeden závažných prípadov, ktoré mali pravdepodobne vzťah k lieku. V prípadoch, keď bol hlásený čas do nástupu, sa neurologické nežiaduce liekové reakcie vyskytli v deň začatia liečby. Chyby v medikácii zahŕňali 5 neurologických nežiaducich liekových reakcií. Chyby v medikácii vo väčšine prípadov zahŕňali použitie detskej zmesi namiesto zmesi pre dojčatá. Bolo hlásených šesť prípadov lokálneho podráždenia a jeden prípad rektorágie s priaznivým výsledkom, spolu s 12 prípadmi kožných nežiaducich liekových reakcií a 2 prípadmi respiračných nežiaducich liekových reakcií.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že terpénové deriváty podávané inou cestou (kožne alebo inhalačne) sú spojené s rizikom neurologickej, kožnej a lokálnej toxicity. Napriek tomu, že výbor CHMP uznal, že nie sú dostupné priame porovnania čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty týkajúce sa týchto aspektov a že čapíky by mohli byť terapeutickou alternatívou v prípade detí, ktoré netolerujú liečbu masťami, výbor dospel k názoru, že dostupné údaje potvrdzujú, že profil bezpečnosti terpénových derivátov podávaných rektálne v prípade dojčiat a detí vyvoláva obavy.

Z mechanistického hľadiska sú tieto látky na základe farmakologických vlastností terpénových derivátov nepolárne (alebo lipofilné) zlúčeniny, ktoré majú afinitu k nepolárnym štruktúram ľudského tela. To vyvoláva mimoriadne obavy v prípade detí a dojčiat, ktoré majú málo tuku, pretože tieto látky prechádzajú do centrálného nervového systému (CNS), čo je prakticky jediná nepolárna štruktúra v tomto veku. Je tiež známe, že čapíky sa distribuujú systémovo v dôsledku absorpcie produktu cez sliznicu konečníka, ktorá je bohato vaskularizovaná.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že v dôsledku obmedzených dostupných údajov nebolo možné určiť, či medzi podanou dávkou a pozorovanými nežiaducimi liekovými reakciami existuje priamy vzťah. Podľa výboru CHMP to vyvoláva obavy, najmä v prípadoch, keď sú deti vystavené neadekvátnemu dávkovaniu alebo liekovej forme čapíkov, napríklad keď rodičia použijú pre mladšie deti alebo dojčatá v rodine čapíky, ktoré boli vydané pre staršie deti.

Opatrenia na minimalizáciu rizika

V rámci posudzovania výbor CHMP požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby na vyriešenie zistených rizík navrhli opatrenia na minimalizáciu rizík. Na základe posúdenia návrhov, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh (vrátane uvedenia osobitných upozornení, nižšieho limitu hmotnosti, obmedzenia dĺžky liečby, kontraindikácie v prípade anamnézy kŕčov alebo epilepsie a zdôraznenia rizika interakcie s inými produktmi obsahujúcimi terpény, čo by mohlo viesť k zvýšenému riziku neurologických vedľajších účinkov), výbor CHMP usúdil, že okrem navrhnutých opatrení je na adekvátnu kontrolu profilu rizika čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty potrebná kontraindikácia v prípade detí mladších ako 30 mesiacov. Výbor CHMP tiež usúdil, že v prípade zvyšnej schválenej pediatrickej skupiny pacientov treba obmedziť dĺžku liečby na 3 dni vzhľadom na riziko pálenia konečníka a riziká týkajúce sa ukladania terpénových derivátov v tkanivách a mozgu (rýchlosť metabolizmu a vylučovania nie je známa v dôsledku lipofilných vlastností terpénových derivátov), čo môže viesť k neuropsychickým poruchám.

Pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP zvážil celkové údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s použitím čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty v prípade detí mladších ako 30 mesiacov, ako aj údaje zistené počas prieskumu bezpečnosti vo Francúzsku v roku 2010, a dospel k názoru, že čapíky obsahujúce terpénové deriváty môžu vyvolať neurologické poruchy, najmä kŕče, v prípade detí mladších ako 30 mesiacov v dôsledku nezrelosti centrálného nervového systému, čo vedie k vyššej citlivosti voči neurologickej toxicite. Okrem toho čapíky možno spájať s rizikom pálenia konečníka. Opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh, sa považovali za nedostatočné na zníženie neurologického rizika na prijateľnú úroveň v prípade detí mladších ako 30 mesiacov.

Preukázala sa obmedzená klinicky významná účinnosť u detí a dospievajúcich. V prípade detí mladších ako 30 mesiacov nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti.

Vzhľadom na riziko neurologickej toxicity a iných nežiaducich udalostí v prípade pediatrickej skupiny pacientov výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu a rizika čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty v prípade detí mladších ako 30 mesiacov nie je pozitívny za normálnych podmienok použitia.

Zmeny v informácii o produkte

Výbor CHMP posúdil návrhy na revidovanú informáciu o lieku, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh. Odporúčania týkajúce sa minimálneho veku boli rôzne, od novorodeneckého obdobia pre niektoré lieky až po 1 mesiac alebo dokonca 6 mesiacov pre iné lieky. Na vyriešenie týchto rozdielov a vzhľadom na riziko chyby v medikácii týkajúcej sa veku výbor CHMP sa rozhodol harmonizovať určité časti textov v informácii o lieku. K hlavným zmenám, ktoré schválil výbor CHMP a ktoré majú byť uvedené v informácii o lieku pre všetky čapíky obsahujúce terpénové deriváty podľa určeného vekového rozsahu lieku, patrilo uvedenie kontraindikácií v časti 4.3 v prípade detí mladších ako 30 mesiacov v dôsledku rizika neurologických porúch, najmä kŕčov, ako aj v prípade detí s anamnézou febrilných kŕčov alebo epilepsie a v prípade detí s nedávnou anamnézou anorektálnej lézie. Obmedzila sa tiež dĺžka použitia na 3 dni vzhľadom na riziko spojené s ukladaním terpénových derivátov v tkanivách a mozgu a vzhľadom na riziko pálenia konečníka.

Celkový záver

Pri vypracovaní svojho stanoviska výbor CHMP zohľadnil celkové dostupné údaje o bezpečnosti čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty v prípade pediatrických skupín pacientov, obmedzené údaje o účinnosti v prípade pediatrickej skupiny pacientov, neprítomnosť údajov o účinnosti v prípade detí mladších ako 30 mesiacov, známu neurologickú toxicitu terpénových derivátov, riziko potenciálne závažných neurologických a lokálnych lézií a riziko chýb v medikácii v dôsledku nesprávneho použitia detských zmesí v prípade dojčiat.

Výbor CHMP dospel k záveru, že údaje potvrdzujú obavy, že čapíky obsahujúce terpénové deriváty môžu vyvolať neurologické poruchy, najmä kŕče, v prípade detí mladších ako 30 mesiacov. Tieto obavy podporuje tiež skutočnosť, že medzi množstvom podaných terpénových derivátov a výskytom alebo závažnosťou nežiaducich udalostí sa nemohol určiť priamy vzťah. Z klinických dôkazov vyplýva, že deti mladšie ako 30 mesiacov sú náchylnejšie na neurologické poruchy v dôsledku nezrelosti centrálného nervového systému, čo vedie k väčšej citlivosti voči neurologickej toxicite. Preukázala sa tiež obmedzená klinicky významná účinnosť v pediatrickej skupine pacientov a v prípade detí mladších ako 30 mesiacov nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že použitie čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty by malo byť kontraindikované v prípade detí mladších ako 30 mesiacov, ako aj v prípade detí s anamnézou epilepsie alebo febrilných kŕčov a v prípade detí s nedávnou anamnézou anorektálnej lézie. Výbor CHMP dospel k názoru, že povolenia na uvedenie na trh so široko schváleným vekovým rozsahom by sa mali zmeniť tak, aby bolo kontraindikované použitie lieku v prípade detí mladších ako 30 mesiacov, a povolenia na uvedenie na trh, v ktorých jediný schválený vekový rozsah tvoria deti mladšie ako 30 mesiacov, by sa mali zrušiť.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh a výbor CHMP schválili aj znenie listu priamej komunikácie so zdravotníckymi odborníkmi na informovanie lekárov predpisujúcich liek o uvedených schválených kontraindikáciách, ktorý sa má zaslať príslušným zdravotníckym odborníkom vrátane lekárnikov.

Odôvodnenie zrušenia alebo zmien a doplnení v príslušných častiach súhrnov charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov v povoleniach na uvedenie na trh vzhľadom na vekový rozsah schválenej skupiny pacientov

Keďže

- výbor CHMP zohľadnil celkové dostupné údaje vrátane prieskumu bezpečnosti vo Francúzsku v roku 2010,
- celkové údaje o účinnosti sú nedostatočné v prípade pediatrickej skupiny pacientov a v prípade detí mladších ako 30 mesiacov nie sú k dispozícii. Celkový terapeutický prínos sa považoval za obmedzený,
- s použitím čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty v prípade detí mladších ako 30 mesiacov sú spojené závažné nežiaduce liekové reakcie vrátane neurologických udalostí, najmä kŕčov,
- biologická hodnovernosť zvýšenej neurologickej toxicity v prípade detí mladších ako 30 mesiacov sa považuje za zrejmú v dôsledku nezrelosti centrálného nervového systému, čo vedie k vyššej citlivosti,
- nemohol sa určiť vzťah medzi dávkou a nežiaducimi liekovými reakciami a pozorované riziko neurologických nežiaducich udalostí sa nemohlo adekvátne vyriešiť prostredníctvom iných opatrení, ako sú kontraindikácie v tejto skupine pacientov,
- výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty v prípade detí mladších ako 30 mesiacov nie je pozitívny za normálnych podmienok použitia a že ich použitie by preto malo byť kontraindikované v tejto vekovej skupine, ako aj v prípade detí s anamnézou epilepsie alebo febrilných kŕčov a v prípade detí s nedávnou anamnézou anorektálnej lézie,

výbor CHMP odporučil zrušenie alebo zmenu v povoleniach na uvedenie čapíkov obsahujúcich terpénové deriváty na trh vzhľadom na vekový rozsah schválenej skupiny pacientov (pozri prílohu I). Zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácie pre používateľov sú uvedené v prílohe III.