

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA RAZVELJAVITEV ALI DOPOLNITVE
USTREZNIH POGLAVIJ POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA
AGENCIJA ZA ZDRAVILA, KAKOR VELJAJO OB UPOŠTEVANJU STAROSTNEGA
RAZPONA ODOBRENE POPULACIJE**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja svečk, ki vsebujejo derivate terpena (glejte Prilogo I)

Svečke, ki vsebujejo derivate terpena, so bile v Evropi odobrene z nacionalnimi postopki v petdesetih letih prejšnjega stoletja, trenutno pa so odobrene in se tržijo v sedmih državah članicah EU. Zdravila so običajno indicirana za podporno zdravljenje benignih (blagih) akutnih bronhialnih bolezni, zlasti produktivnega in neproduktivnega kašlja. Po varnostnem pregledu, ki ga je francoska nacionalna agencija zaključila maja 2010 in v katerem je proučevala mogoča nevrološka tveganja, ki so jih predstavljali predvsem krči, so bile svečke, ki vsebujejo derivate terpena (vključno s kafro, cineolom, niaoulijem, divjim timijanom, terpineolom, terpinom, citralom, mentolom ter eteričnimi olji iz evkaliptusa, iglic bora in terpentina), v Franciji kontraindicirane pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, in pri otrocih z anamnezo vročinskih krčev ali epilepsije. Francija je nato dne 27. oktobra 2010 predložila obvestilo, s katerim je sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31(2) Direktive 2001/83/ES, da bi se ovrednotila mogoča nevrološka tveganja in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev. Postopek se je začel novembra 2010.

CHMP je ocenil skupne podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom. CHMP je zlasti proučil podatke o svečkah, ki vsebujejo kafro, cineol (evkaliptol) in mentol, niaouli, vrtni timijan (*thymus vulgaris*) in cineol, citral, cineol (evkaliptol), eterično olje bora in guaiakol, terpentin in izvleček bora. CHMP je upošteval tudi varnostni pregled, ki ga je leta 2010 izvedla francoska nacionalna agencija.

Koristi

V državah članicah, v katerih so svečke, ki vsebujejo derivate terpena, odobrene, se uporabljajo že desetletja kot zdravilo za benigne akutne bronhialne bolezni ali kongestivne orofaringealne bolezni, zlasti pri neproduktivnem kašlju. Kafa, mentol in evkaliptol so najbolj raziskane snovi s predkliničnega in kliničnega vidika. Učinkovitost temelji predvsem na tradicionalni uporabi teh zdravil, podpirajo pa jo podatki o farmakodinamičnih lastnostih in njihovih učinkih pri uporabi za pomirjanje kašlja in proti vnetju v predkliničnih modelih. Večina kliničnih podatkov izhaja iz odprtih študij ter iz klinične prakse in strokovnih mnenj. Vendar pa ni bilo na voljo nobenih podatkov, ki bi bili pridobljeni iz primerjalnih študij (randomiziranih, dvojno slepih in nadzorovanih), združenih analiz ali metaanaliz, pri katerih bi primerjali učinkovitost derivatov terpena, ki se uporabljajo rektalno, prav tako pa ne iz študij s poudarkom na dojenčkih in otrocih.

Tveganja

Glavni podatki so bili pridobljeni iz spontanich poročil, literature in predkliničnih podatkov. CHMP je pregledal več publikacij, ki so potrjevale, da lahko derivati terpena pri ljudeh povzročajo krče. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o številnih neželenih učinkih zdravila, vključno s hudimi boleznimi živčnega sistema, krči, vznemirjenostjo, zaspanostjo, hipersomnijo, hipotonijo, zmedenostjo in halucinacijami. Pri upoštevanju vseh organskih sistemov se je pokazalo, da so neželeni učinki, o katerih so poročali, predvsem bolezni živčnega sistema. Druge bolezni vključujejo bolezni kože in bolezni dihal. Rektalne lezije, vključno s pekočo bolečino v danki, so še posebej zaskrbljujoče zaradi svoje resnosti, in ker predstavljajo dejavnik, ki omejuje trajanje zdravljenja. CHMP je tudi ugotovil, da je zaradi statusa zdravila brez recepta mogoče domnevati, da so poročila pomanjkljiva. Ugotovljene pa so bile tudi napake pri izdajanju oziroma uporabi, saj so obstajali primeri, kjer uporabljena/predpisana svečka ni bila primerna za starost ali telesno maso otroka.

CHMP je pregledal tudi francosko oceno varnosti uporabe svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, ki je bila zaključena maja 2010. V nacionalni farmakovigilanci zbirki podatkov in v z zadnjimi podatki dopolnjenih rednih poročilih o varnosti zdravila je bilo skupno 92 primerov neželenih učinkov, pri čemer se je okoli 82 % (76 od 92) neželenih učinkov pojavilo pri otrocih, mlajših od 30 mesecev. Poročali so o 30 primerih, povezanih z nevrološkimi boleznimi, in 21 resnih primerih z verjetno povezavo. V primerih, pri katerih so poročali tudi o času do pojava neželenih

učinkov, so pokazali, da so se nevrološki neželeni učinki pojavili na dan začetka zdravljenja. Zaradi napak pri uporabi zdravil se je pojavilo pet nevroloških neželenih učinkov. V večini primerov so napake pri uporabi zdravil vključevale uporabo formulacije za otroke namesto formulacije za dojenčke. Poročali so o šestih primerih lokalnega draženja in enem primeru krvavitve iz danke s pozitivnim izidom, skupaj z dvanajstimi primeri kožnih neželenih učinkov in dveh primerih dihalnih neželenih učinkov.

CHMP je tudi ugotovil, da je uporaba derivatov terpena na drug način (nanos na kožo in z vdihavanjem) povezana s tveganjem za nevrološko, kožno in lokalno toksičnost. Ob upoštevanju, da v zvezi s tem ni neposrednih primerjav svečk, ki vsebujejo derivate terpena, ter da bi bile svečke lahko nadomestno zdravljenje za otroke, ki ne prenašajo zdravljenja z mazili, je CHMP menil, da razpoložljivi podatki potrjujejo, da je varnostni profil derivatov terpena, ki se uporabljajo rektalno pri dojenčkih in otrocih, zaskrbljujoč.

Z vidika mehanizma delovanja in na podlagi farmakoloških lastnosti derivatov terpena so te snovi nepolarne (ali lipofilne) spojine, ki kažejo afiniteto za nepolarne človeške telesne strukture. To je zlasti zaskrbljujoče pri otrocih in dojenčkih, ki imajo malo maščobne mase, saj te snovi zato prehajajo v osrednji živčni sistem, ki je praktično edina nepolarna struktura pri tej starosti. Poleg tega je znano, da se svečke zaradi absorpcije skozi rektalno sluznico, ki je še posebno močno prekrvavljena, porazdeljujejo sistemsko.

CHMP je tudi ocenil, da je zaradi omejenih razpoložljivih podatkov nemogoče ugotoviti, ali obstaja neposredna povezava med uporabljenim odmerkom in opaženimi neželenimi učinki. CHMP je menil, da je to zaskrbljujoče, zlasti ob upoštevanju primerov, v katerih so bili otroci izpostavljeni neustreznemu odmerjanju ali formulaciji svečke, na primer kadar so starši pri mlajših otrocih ali dojenčkih uporabili svečke, predpisane starejšim otrokom v družini.

Ukrepi za zmanjševanje tveganja

V svoji oceni je CHMP od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom zahteval, da za ugotovljena tveganja predlagajo ukrepe za zmanjševanje tveganja. Po proučitvi predlogov, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom (vključno z vključitvijo posebnih opozoril, nižjo mejo telesne mase, omejenim trajanjem zdravljenja, kontraindiciranjem v primeru anamneze krčev ali epilepsije in poudarjanjem tveganja za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki vsebujejo derivate terpena, kar bi lahko povzročilo povečano tveganje za pojavljanje nevroloških neželenih učinkov), je CHMP menil, da je poleg predloženih ukrepov treba vključiti tudi kontraindikacijo pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, za ustrezno obvladovanje profila tveganja svečk, ki vsebujejo derivate terpena. CHMP je prav tako menil, da je treba trajanje zdravljenja pri preostali odobreni pediatrični populaciji omejiti na 3 dni zaradi tveganja za pekočo bolečino v danki in zaradi tveganj, povezanih s kopičenjem derivatov terpena v tkivih in možganih (hitrost presnove in izločanja ni znana zaradi njihovih lipofilnih lastnosti), kar lahko privede do nevropsiholoških obolenj.

Razmerje med tveganji in koristmi

Ob upoštevanju skupnih podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z uporabo svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, in ob upoštevanju podatkov, pridobljenih med francoskim varnostnim pregledom leta 2010, je CHMP menil, da lahko svečke, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, povzročajo nevrološke bolezni, zlasti krče, in sicer zaradi nezrelosti osrednjega živčnega sistema pri navedeni populaciji, kar povzroča večjo občutljivost za nevrološko toksičnost. Poleg tega pa so svečke lahko povezane tudi s tveganjem za pekočo bolečino v danki. Ocenjeno je bilo, da so ukrepi za zmanjševanje tveganja, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, nezadostni, da bi nevrološko tveganje pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, zmanjšali na sprejemljivo raven.

Dokazana je bila omejena klinično pomembna učinkovitost pri pediatrični populaciji. Za otroke, mlajše od 30 mesecev, podatki o učinkovitosti niso na voljo.

Posledično je CHMP ob upoštevanju tveganja za nevrolško toksičnost in druge neželene učinke pri pediatrični populaciji, menil, da razmerje med tveganji in koristmi svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, pod normalnimi pogoji uporabe ni pozitivno.

Spremembe informacij o zdravilu

CHMP je ocenil predloge za spremenjene informacije o zdravilu, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom. Razlikovala so se zlasti priporočila glede najnižje starosti, in sicer od neonatalnega obdobja za nekatera zdravila, do enega ali celo šest mesecev starosti za druga. Da bi se uskladile te razlike in ob upoštevanju tveganja za napako pri uporabi zdravil zaradi starosti, je CHMP sklenil, da uskladi posamezna poglavja besedil informacij o zdravilu. Glavna sprememba, ki jo je potrdil CHMP in ki se ustrezno vključi v informacije o zdravilu za vse svečke, ki vsebujejo derivate terpena, kakor je ustrezno ob upoštevanju načrtovanega starostnega razpona za uporabo zdravila, je bila vključitev kontraindikacij za otroke, mlajše od 30 mesecev, zaradi tveganja za pojavljanje nevrolških bolezni, še posebej krčev, ter za otroke z anamnezo vročinskih krčev ali epilepsije in za otroke z nedavno anamnezo anorektalnih lezij v poglavje 4.3. Poleg tega je bil čas uporabe zdravila omejen na tri dni zaradi tveganja, povezanega s kopičenjem derivatov terpena v tkivih in možganih ter tveganja za pekočo bolečino v danki.

Splošni zaključki

Pri oblikovanju mnenja je CHMP upošteval skupne razpoložljive podatke o varnosti svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri pediatrični populaciji, pri čemer je izpostavil omejene podatke o učinkovitosti pri pediatrični populaciji, pomanjkanje podatkov o učinkovitosti pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, znano nevrolško toksičnost derivatov terpena, tveganje za potencialno hude nevrolške in lokalne lezije ter tveganje za napake pri uporabi zdravila, ki izhajajo iz napačne uporabe formulacij za otroke pri dojenčkih.

CHMP je sklenil, da podatki potrjujejo pomisleke, da lahko svečke, ki vsebujejo derivate terpena, povzročajo nevrolške bolezni, zlasti krče, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev. Zadržke je okrepilo tudi dejstvo, da ni bila dokazana nobena neposredna povezava med količino uporabljenih derivatov terpena in pojavljanjem ali resnostjo neželenih učinkov. Klinični dokazi kažejo, da so otroci, mlajši od 30 mesecev, bolj nagnjeni k nevrolškim boleznim zaradi nezrelosti osrednjega živčnega sistema, zaradi česar so občutljivejši za nevrolško toksičnost. Nadalje je bila dokazana omejena klinično pomembna učinkovitost pri pediatrični populaciji, podatki o učinkovitosti pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, pa niso na voljo. CHMP je zato sklenil, da mora biti uporaba svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, kontraindicirana, prav tako pa tudi pri otrocih z anamnezo epilepsije ali vročinskih krčev in pri otrocih z nedavno anamnezo anorektalnih lezij. CHMP je menil, da je treba dovoljenja za promet z zdravilom z velikim starostnim razponom spremeniti, tako da bo uporaba pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, kontraindicirana; dovoljenja za promet z zdravili, za katera je edini odobreni starostni razpon do 30 mesecev, pa je treba preklicati.

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom in CHMP so potrdili besedilo „neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem“, s katerim so zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, obveščeni o navedenih dogovorjenih kontraindikacijah in ki ga je treba poslati zadevnemu zdravstvenemu osebju, vključno s farmacevti.

Podlaga za preklic oz. dopolnilo ustreznih poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo v dovoljenjih za promet z zdravilom, kakor je ustrezno glede na starostni razpon odobrene populacije

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je proučil skupne razpoložljive podatke, vključno s francoskim varnostnim pregledom iz leta 2010.
- Skupni podatki o učinkovitosti pri pediatrični populaciji so skromni, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, pa jih ni. Celokupne terapevtske koristi so bile ocenjene kot omejene;
- Z uporabo svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, so povezani hudi neželeni učinki, vključno z nevrološki dogodki, predvsem krči.
- Šteje se, da je biološka verjetnost povečane nevrološke toksičnosti pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, dokazana zaradi nezrelosti osrednjega živčnega sistema, ki povzroča večjo občutljivost.
- Dokazana ni bila nobena povezava med velikostjo odmerka in neželenimi učinki; opaženega tveganja za nevrološke neželene učinke pa ukrepi, razen kontraindikacije za to populacijo, ne morejo ustrezno rešiti.
- CHMP je sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi svečk, ki vsebujejo derivate terpena, pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, pod normalnimi pogoji uporabe ni pozitivno ter da mora biti njihova uporaba v tej starostni skupini kontraindicirana, prav tako pa tudi pri otrocih z anamnezo epilepsije ali vročinskih krčev in pri otrocih z nedavno anamnezo anorektalnih lezij.

CHMP je priporočil preklic oz. spremembo dovoljenj za promet z zdravili v obliki svečk, ki vsebujejo derivate terpena, kakor je ustrezno glede na starostni razpon odobrene populacije (glejte Dodatek I). Dopolnila ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo so navedena v Dodatku III.