

BILAGA II

**EMA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE ELLER
ÄNDRING AV RELEVANTA AVSNITT I PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH
BIPACKSEDEL SOM TILLÄMPLIGT MED AVSEENDE PÅ ÅLDERSGRUPPEN FÖR DEN
GODKÄNDA POPULATIONEN**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av suppositorier som innehåller terpenderivat (se bilaga I)

Suppositorier som innehåller terpenderivat har sedan 1950-talet godkänts genom nationella förfaranden i Europa och är för närvarande godkända och marknadsförda i sju medlemsstater i EU. Läkemedlen är normalt indicerade som understödjande behandling av benigna (lindriga) akuta luftrörssjukdomar, i synnerhet produktiv och icke-produktiv hosta. Efter en säkerhetsgranskning, som utfördes av den franska läkemedelsmyndigheten och avslutades i maj 2010, för att undersöka eventuella neurologiska risker, främst i form av kramper, kontraindicerades suppositorier som innehåller terpenderivat (bland annat kamfer, cineol, niaouli, baktimjan, terpineol, terpinen, citral, mentol och eteriska oljor såsom tallbarrsolja, eukalyptusolja och terpentinolja) för barn under 30 månader och för barn som tidigare haft feberkramper eller epilepsi. Därefter lämnade Frankrike den 27 oktober 2010 in en anmälan för att inleda ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31.2 i direktiv 2001/83/EG för att utvärdera den potentiella neurologiska risken och dess inverkan på nyttariskförhållandet för suppositorier som innehåller terpenderivat för barn under 30 månader. Förfarandet inleddes i november 2010.

CHMP har utvärderat samtliga inlämnade data från innehavarna av godkännande för försäljning. I synnerhet granskade CHMP data om suppositorier som innehåller kamfer, cineol (eukalyptol) och mentol, niaouli, trädgårdstimjan och cineol, citral, cineol (eukalyptol), tallbarrsolja och guajakol, terpentin och tallessens. CHMP har även beaktat säkerhetsgranskningen som utfördes 2010 av den franska läkemedelsmyndigheten.

Nytta

I medlemsstater där de är godkända har suppositorier som innehåller terpenderivat använts i årtionden för behandling av benigna akuta luftrörssjukdomar eller orofaryngala svullnader i synnerhet för icke-produktiv hosta. Kamfer, mentol och eukalyptol är de substanser som studerats mest ur en preklinisk och klinisk synvinkel. Effekten baseras främst på traditionell användning av dessa läkemedel och understöds av data om farmakodynamiska egenskaper och deras verkan som hostdämpande och antiinflammatoriska läkemedel i prekliniska modeller. De flesta kliniska data härrör från öppna studier samt data från klinisk praxis eller utlåtanden från sakkunniga. Det finns emellertid inga kliniska data från jämförande studier (randomiserade, dubbelblinda och kontrollerade studier), poolade analyser eller metaanalyser som jämför effekten av terpenderivat genom rektal administrering och det finns inga studier med fokus på spädbarn och barn.

Risker

Huvudsakligen erhöles data från spontanrapporter, publicerade artiklar och prekliniska data. CHMP har granskat ett antal publicerade artiklar som bekräftade att terpenderivat kan orsaka kramper hos människor. Ett antal biverkningar, bland annat allvarliga sjukdomar i centrala och perifera nervsystemet, rapporterades hos pediatrika patienter, bland annat kramper, agitation, sömnlighet, hypersomni, hypotoni, desorientering och hallucination. Om alla organsystem tas med i beräkningen rapporterades flest biverkningar under centrala och perifera nervsystemet. Även andra sjukdomar identifierades, bland annat hud- och luftrörssjukdomar. I synnerhet rektala lesioner, bland annat rektal sveda, förorsakar problem på grund av allvarlighetsgraden och därför att de utgör en begränsande faktor för behandlingstiden. CHMP konstaterade även att det sannolikt förekommer underrapportering med tanke på att läkemedlen är receptfria. Slutligen identifierades även dispenserings- och administreringsfel som gällde fall där det administrerade/förskrivna suppositoriet inte var lämpligt för barnets ålder eller vikt.

CHMP har även granskat den i maj 2010 avslutade franska säkerhetsutvärderingen av användning till barn av suppositorier som innehåller terpenderivat. Totalt 92 fall av biverkningar identifierades i den nationella biverkningsdatabasen och de periodiska säkerhetsuppdateringarna, varav 82 procent (76/92) förekom hos barn under 30 månader. Trettio fall var relaterade till neurologiska sjukdomar och

tjugoen allvarliga fall med plausibelt samband rapporterades. För de fall där tiden till debut rapporterades förekom de neurologiska biverkningarna samma dag som behandlingen inleddes. Medicineringsfelen innefattade fem neurologiska biverkningar. I de flesta fallen inkluderade medicineringsfelen användning av en formulering avsedd för barn i stället för spädbarn. Sex fall av lokal irritation och ett fall av rektal blödning med gynnsam utgång anmäldes, tillsammans med 12 fall av hudrelaterade biverkningar och två fall av luftvägsrelaterade.

CHMP konstaterade även att terpenderivat med ett annat administrerings sätt (genom huden eller inhalation) förknippas med risker för neurologisk, hudrelaterad eller lokal toxicitet. CHMP medger visserligen att det saknas direkta jämförelser av suppositorier som innehåller terpenderivat med avseende på dessa aspekter samt att suppositorier kan vara ett behandlingsalternativ för barn som inte tolererar behandling med salvor, men anser ändå att tillgängliga data bekräftar att säkerhetsprofilen för terpenderivat som administreras rektalt till barn ger anledning till farhågor.

Ur ett mekanistiskt perspektiv, baserat på de farmakologiska egenskaperna för terpenderivat, är dessa substanser icke-polära (eller lipofila) föreningar som visar en affinitet för icke-polära föreningar i människokroppen. Detta är särskilt oroande för barn och spädbarn, som har liten mängd kroppsfett, eftersom dessa substanser i stället går över i det centrala nervsystemet (CNS), praktiskt taget den enda apolära föreningen vid den åldern. Det är dessutom känt att suppositorier fördelas systemiskt på grund av att läkemedlet tas upp genom rektalslemhinnan som är särskilt väl vaskulariserad.

CHMP konstaterade även att den begränsade mängden tillgängliga data gjorde det omöjligt att fastställa huruvida ett direkt förhållande existerar mellan den administrerade dosen och de observerade biverkningarna. CHMP ansåg att detta gav anledning till farhågor, i synnerhet med tanke på de fall där barn utsatts för en otillräcklig dosering eller formulering, exempelvis på grund av föräldrar som använder suppositorier som är dispenserade för äldre barn till yngre barn eller spädbarn i familjen.

Riskminimeringsåtgärder

I sin utvärdering begärde CHMP att innehavarna av godkännande för försäljning skulle föreslå riskbegränsande åtgärder för att hantera de identifierade riskerna. Efter att ha utvärderat de inlämnade förslagen från innehavarna av godkännande för försäljning (bland annat lägga till särskilda varningar, införa en lägre viktgräns, begränsa behandlingstiden, kontraindicera patienter med tidigare kramper eller epilepsi samt framhålla risken för interaktion med andra läkemedel som innehåller terpenderivat, något som skulle kunna leda till ökad risk för neurologiska biverkningar) fann CHMP att det utöver de föreslagna åtgärderna krävdes en kontraindikation för barn under 30 månader för att på ett adekvat sätt hantera riskprofilen för suppositorier som innehåller terpenderivat. CHMP fann det dessutom nödvändigt att begränsa behandlingstiden i den återstående godkända pediatrika populationen till 3 dagar, på grund av risken för rektal sveda och riskerna relaterade till lagring av terpenderivat i vävnader och hjärnan (metaboliserings- och elimineringshastigheten är okänd till följd av deras lipofila egenskaper) vilket kan leda till neuropsykologiska störningar.

Nytta-riskförhållande

Efter att ha beaktat samtliga inlämnade data från innehavarna av godkännande för försäljning om användning av suppositorier som innehåller terpenderivat för barn under 30 månader samt de data som identifierats under säkerhetsutvärderingen 2010 i Frankrike, fann CHMP att suppositorier som innehåller terpenderivat kan orsaka neurologiska sjukdomar, i synnerhet kramper, hos barn under 30 månader på grund av att deras centrala nervsystem är omoget, vilket innebär de har en ökad mottaglighet för neurologisk toxicitet. Suppositorier kan dessutom även associeras med risk för rektal sveda. De föreslagna riskbegränsande åtgärderna från innehavarna av godkännande för försäljning ansågs otillräckliga för att minska den neurologiska risken till en acceptabel nivå hos barn under 30 månader.

Begränsad kliniskt relevant effekt har påvisats i den pediatrika populationen. Hos barn under 30 månader finns det inga tillgängliga data avseende effekt.

Med tanke på risken för neurologisk toxicitet och andra biverkningar i den pediatrika populationen ansåg CHMP följaktligen att nytta-riskförhållandet för suppositorier som innehåller terpenderivat för barn under 30 månader inte är positivt under normala användningsförhållanden.

Ändringar i produktinformationen (PI)

CHMP har utvärderat de föreslagna ändringarna i produktinformationen från innehavarna av godkännande för försäljning. I synnerhet fanns det skiljaktigheter i rekommendationerna om minimiålder där vissa läkemedel angav den neonatala perioden medan andra läkemedel angav 1 upp till 6 månaders ålder. För att korrigera dessa skiljaktigheter och med tanke på risken för åldersrelaterade medicineringsfel beslöt CHMP att harmonisera vissa avsnitt av texten i produktinformationen. De främsta ändringarna som CHMP enades om att införa i produktinformationen, om relevant, för alla suppositorier som innehåller terpenderivat, i enlighet med den avsedda åldersgruppen för läkemedlet, gällde tillägg i avsnitt 4.3 av kontraindikationer för barn under 30 månader på grund av risken för neurologiska störningar, i synnerhet kramper, liksom för barn som tidigare haft feberkramper eller epilepsi samt barn som tidigare haft anorektal lesion. Användningstiden begränsades dessutom till 3 dagar, dels på grund av risken för att terpenderivat lagras i vävnader och hjärna, dels på grund av risken för rektal sveda.

Huvudsakliga slutsatser

Vid utarbetandet av sitt yttrande har CHMP tagit hänsyn till alla tillgängliga data om säkerheten för suppositorier som innehåller terpenderivat i pediatrika populationer. Man har även konstaterat att det finns begränsade effektdata i den pediatrika populationen, att det råder brist på data avseende effekt hos barn under 30 månader, att terpenderivat har en känd neurologisk toxicitet, att det finns en risk för potentiellt allvarliga neurologiska och lokala lesioner samt att det finns en risk för medicineringsfel på grund av felaktig användning av barnformuleringar för spädbarn.

CHMP fann att data bekräftar farhågorna att suppositorier som innehåller terpenderivat kan orsaka neurologiska sjukdomar, i synnerhet kramper, hos barn under 30 månader. Dessa farhågor stärktes av att det inte kunde etableras något direkt förhållande mellan kvantiteten terpenderivat och förekomsten eller allvarlighetsgraden av biverkningar. Den kliniska evidensen visar att barn under än 30 månader är mer benägna att få neurologiska störningar på grund av sitt omogna centrala nervsystem, vilket innebär en ökad mottaglighet för neurologisk toxicitet. Begränsad kliniskt relevant effekt har dessutom påvisats i den pediatrika populationen och inga data avseende effekt finns tillgängliga för barn under 30 månader. CHMP fann följaktligen att användningen av suppositorier som innehåller terpenderivat ska kontraindiceras för barn under 30 månader samt för barn som tidigare haft epilepsi eller feberkramper och barn som tidigare haft anorektal lesion. CHMP ansåg att de godkännanden för försäljning som hade en bred godkänd åldersgrupp ska ändras så att användningen för barn under 30 månader kontraindiceras medan de godkännanden för försäljning där den enda godkända åldersgruppen är barn under 30 månader ska återkallas.

Innehavarna av godkännande för försäljning och CHMP enades även om lydelsen i ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC) med information till förskrivare om de ovan överenskomna kontraindikationerna. Mottagare är hälso- och sjukvårdspersonal samt apotek.

Skäl till återkallande eller ändring av relevanta avsnitt i produktresumé, märkning och bipacksedel i godkännandena för försäljning, som lämpligt, med avseende på åldersgruppen hos den godkända populationen.

- CHMP har granskat samtliga tillgängliga data, bland annat säkerhetsgranskningen i Frankrike 2010.
- Övergripande effektdata förekommer sparsamt i den pediatrika populationen och saknas för barn under 30 månader. Den övergripande behandlingsnyttan anses vara begränsad.
- Allvarliga biverkningar, inklusive neurologiska biverkningar, i synnerhet kramper, associeras med användning av suppositorier som innehåller terpenderivat för barn under 30 månader.
- En biologisk plausibilitet för ökad neurologisk toxicitet hos barn under 30 månader anses vara etablerad på grund av dessa åldersgruppers omogna centrala nervsystem som innebär en ökad mottaglighet.
- Något förhållande mellan dos och biverkningar kunde inte fastställas och den observerade risken för neurologiska biverkningar kunde inte på ett adekvat sätt avhjälpas med andra åtgärder än kontraindikationer för denna population.
- CHMP fann att nytta-riskförhållandet för suppositorier som innehåller terpenderivat för barn under 30 månader inte är positivt under normala användningsförhållanden och att användningen därför ska kontraindiceras för denna ålderspopulation samt för barn som tidigare haft epilepsi eller feberkramper och barn som tidigare haft anorektal lesion.

CHMP rekommenderar därför att godkännande för försäljning återkallas eller ändras, som tillämpligt, med avseende på åldersgruppen i den godkända populationen, när det gäller suppositorier som innehåller terpenderivat (se bilaga I). Ändringarna i de relevanta avsnitten av produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.