

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΛΗΣΗ Ή ΤΗΝ
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΡΑΦΩΝ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΑ, ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ,
ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΥΠΟΨΗ ΤΟΥ ΕΥΡΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα (βλ. Παράρτημα Ι)

Τα υπόθετα που περιέχουν τερπενικά παράγωγα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην Ευρώπη από τη δεκαετία του 1950, είναι δε επί του παρόντος εγκεκριμένα και διατίθενται σε επτά κράτη μέλη της ΕΕ. Τα προϊόντα ενδείκνυνται κατά κανόνα ως υποστηρικτική θεραπεία για ήπιες οξείες βρογχικές διαταραχές, ειδικότερα για τον παραγωγικό και μη παραγωγικό βήχα. Μετά από την επιθεώρηση ασφάλειας που ολοκληρώθηκε τον Μάιο του 2010 από την εθνική αρμόδια αρχή της Γαλλίας με σκοπό τη διερεύνηση των δυνητικών νευρολογικών κινδύνων, με κύριο χαρακτηριστικό τους σπασμούς, τα υπόθετα που περιέχουν τερπενικά παράγωγα (μεταξύ των οποίων καμφορά, κινεόλη, νιάουλι, έρπυλλος, τερπινεόλη, τερπίνη, κιτράλη, μενθόλη και αιθέρια έλαια πευκοβελόνας, ευκαλύπτου και τερεβινθίνης) αντενδείκνυνται στη Γαλλία για παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών, καθώς και σε παιδιά με ιστορικό εμπύρετων σπασμών ή επιληψίας. Στη συνέχεια, στις 27 Οκτωβρίου 2010 η Γαλλία απέστειλε κοινοποίηση, με την οποία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για την αξιολόγηση του πιθανού νευρολογικού κινδύνου και της επίδρασής του στη σχέση οφέλους/κινδύνου των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Η διαδικασία ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2010.

Η CHMP αξιολόγησε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ).

Ειδικότερα, η CHMP εξέτασε τα δεδομένα σχετικά με τα υπόθετα που περιέχουν καμφορά, κινεόλη (ευκαλυπτόλη) και μενθόλη, νιάουλι, έρπυλλος και κινεόλη, κιτράλη, κινεόλη (ευκαλυπτόλη), αιθέριο έλαιο πεύκου και γουαϊακόλη, τερεβινθίνη και αρωματικές ουσίες (εσάνς) πεύκου. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη την επισκόπηση ασφάλειας του 2010 που διενεργήθηκε από την αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας.

Οφέλη

Τα υπόθετα που περιέχουν τερπενικά παράγωγα χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες στα κράτη μέλη στα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας, ως θεραπεία για ήπιες οξείες βρογχικές διαταραχές ή στοματοφαρυγγική συμφορητική κατάσταση, ειδικότερα για τον μη παραγωγικό βήχα. Η καμφορά, η μενθόλη και η ευκαλυπτόλη είναι οι συχνότερα μελετημένες ουσίες από προκλινικής και κλινικής απόψεως. Η αποτελεσματικότητα βασίζεται κυρίως στην παραδοσιακή χρήση των εν λόγω προϊόντων και υποστηρίζεται από δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και με τα αποτελέσματά τους ως κατασταλτικά του βήχα και αντιφλεγμονώδη φάρμακα σε προκλινικά μοντέλα. Τα περισσότερα κλινικά δεδομένα προέρχονται από ανοιχτές μελέτες καθώς και από την κλινική πρακτική ή από γνώμες εμπειρογνομόνων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από συγκριτικές μελέτες (τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές και ελεγχόμενες μελέτες), συγκεντρωτικές αναλύσεις ή μεταανалύσεις σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των τερπενικών παραγώγων ορθικής χρήσης, ενώ καμία μελέτη δεν είχε ως επίκεντρο τα βρέφη και τα παιδιά.

Κίνδυνοι

Τα βασικά δεδομένα αντλήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές, από τη βιβλιογραφία και από προκλινικά δεδομένα. Η CHMP επανεξέτασε αρκετές δημοσιεύσεις, σύμφωνα με τις οποίες τα τερπενικά παράγωγα μπορούν να προκαλέσουν σπασμούς σε ανθρώπους. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων σοβαρές διαταραχές του νευρικού συστήματος, αναφέρθηκαν σε

παιδιατρικούς ασθενείς, περιλαμβανομένων των σπασμών, της ταραχής, της υπνηλίας, της υπερυπνίας, της υποτονίας, του αποπροσανατολισμού και των ψευδαισθήσεων. Λαμβανομένων υπόψη όλων των κατηγοριών οργανικών συστημάτων, οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Προσδιορίστηκαν επίσης άλλες διαταραχές, μεταξύ των οποίων δερματικές και αναπνευστικές διαταραχές. Οι πρωκτικές βλάβες, περιλαμβανομένου του αισθήματος καύσου στον πρωκτό αποτελούν ιδιαίτερο παράγοντα ανησυχίας λόγω της σοβαρότητας και του περιοριστικού τους χαρακτήρα για τη διάρκεια της θεραπείας. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η ελλιπής αναφορά ενδέχεται να οφείλεται στη χορήγηση του φαρμάκου ως μη συνταγογραφούμενου σκευάσματος. Τέλος, προσδιορίστηκαν σφάλματα διανομής ή χορήγησης σε περιπτώσεις όπου τα χορηγούμενα/συνταγογραφούμενα υπόθετα δεν ήταν κατάλληλα για την ηλικία ή το βάρος του παιδιού.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης τις αξιολογήσεις ασφάλειας της αρμόδιας εθνικής αρχής της Γαλλίας σχετικά με τη χρήση υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα σε παιδιά, η οποία ολοκληρώθηκε τον Μάιο του 2010. Συνολικά, στην εθνική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και στις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας αναφέρθηκαν 92 περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών, με ποσοστό περίπου 82% (76/92) των εν λόγω περιστατικών να παρατηρούνται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Αναφέρθηκαν τριάντα περιστατικά σχετικά με νευρολογικές διαταραχές και είκοσι ένα σοβαρά περιστατικά με ευλογοφανή συσχετισμό. Για τα περιστατικά για τα οποία αναφέρθηκε ο χρόνος μέχρι την εκδήλωση των συμπτωμάτων, οι νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν την ημέρα έναρξης της θεραπείας. Τα σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή είχαν ως αποτέλεσμα 5 νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή αφορούσαν τη χρήση σκευασμάτων για παιδιά αντί σκευασμάτων για βρέφη. Επισημάνθηκαν έξι περιστατικά τοπικού ερεθισμού και ένα περιστατικό ορθικής αιμορραγίας με θετική έκβαση, καθώς επίσης και 12 περιστατικά δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και 2 περιστατικά αναπνευστικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα τερπενικά παράγωγα χορηγούμενα μέσω άλλης οδού (μέσω του δέρματος και εισπνεόμενα) σχετίζονται με κινδύνους νευρολογικής, δερματικής και τοπικής τοξικότητας. Παρά τη διαπίστωση ότι η άμεση σύγκριση υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα για τις συγκεκριμένες παραμέτρους είναι ελλιπής και ότι τα υπόθετα μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτική επιλογή σε παιδιά που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία με αλοιφή, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η εικόνα ασφάλειας των τερπενικών παραγώγων ορθικής χρήσης σε βρέφη και παιδιά αποτελεί παράγοντα ανησυχίας.

Από μηχανιστικής απόψεως, σύμφωνα με τις φαρμακολογικές ιδιότητες των τερπενικών παραγώγων, οι εν λόγω ουσίες είναι μη πολικές (ή λιπόφιλες) ενώσεις που επιδεικνύουν συγγένεια με τις μη πολικές δομές του ανθρώπινου οργανισμού. Το γεγονός αυτό αποτελεί παράγοντα ιδιαίτερης ανησυχίας για παιδιά και βρέφη, τα οποία διαθέτουν ελάχιστο λιπώδη ιστό καθώς οι εν λόγω ουσίες περνάνε στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ουσιαστικά τη μοναδική μη πολική δομή σε αυτή την ηλικία. Επιπλέον, όπως είναι γνωστό, τα υπόθετα κατανέμονται συστηματικά λόγω της απορρόφησής τους μέσω των βλεννογόνων υμένων του πρωκτού, οι οποίοι παρουσιάζουν έντονη αγγείωση.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα καθιστούν αδύνατη την τεκμηρίωση ύπαρξης άμεσης σχέσης μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η CHMP έκρινε το γεγονός αυτό ιδιαιτέρως ανησυχητικό, ειδικότερα λαμβάνοντας υπόψη περιστατικά όπου τα παιδιά ήταν εκτεθειμένα σε ακατάλληλη δοσολογία ή

ακατάλληλα σκευάσματα υποθέτων, για παράδειγμα, επειδή οι γονείς χρησιμοποίησαν υπόθετα σε μικρότερα παιδιά ή βρέφη της οικογένειας τα οποία όμως προορίζονταν για μεγαλύτερα παιδιά.

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Στην αξιολόγησή της η CHMP ζήτησε από τους ΚΑΚ να προτείνουν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τη διευθέτηση των διαπιστωθέντων κινδύνων. Μετά την αξιολόγηση των προτάσεων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ (περιλαμβανομένης και της προσθήκης ειδικών προειδοποιήσεων, της διαμόρφωσης μικρότερου ορίου βάρους, του περιορισμού της διάρκειας θεραπείας, της διατύπωσης αντένδειξης σε περίπτωση ιστορικού σπασμών ή επιληψίας και επισήμανσης του κινδύνου αλληλεπίδρασης με άλλα προϊόντα που περιέχουν τερπενικά η οποία θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών), η CHMP έκρινε ότι για την επαρκή διαχείριση της εικόνας ασφάλειας των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα, πέραν των προτεινόμενων μέτρων, είναι απαραίτητη η διατύπωση αντένδειξης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Η CHMP έκρινε επίσης απαραίτητο να περιορίσει τη διάρκεια θεραπείας του εναπομείναντος εγκεκριμένου παιδιατρικού πληθυσμού στις 3 ημέρες, εξαιτίας του κινδύνου εκδήλωσης αισθήματος καύσου στον πρωκτό και των κινδύνων που σχετίζονται με την αποθήκευση τερπενικών παραγώγων σε ιστούς και στον εγκέφαλο (ο ρυθμός μεταβολισμού και απέκκρισης είναι άγνωστος, ως συνέπεια των λιπόφιλων ιδιοτήτων τους), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νευροψυχολογικές διαταραχές.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Μετά την εξέταση του συνόλου των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ σχετικά με τη χρήση υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών και λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που προσδιορίστηκαν κατά την επισκόπηση ασφάλειας της αρμόδιας εθνικής αρχής της Γαλλίας το 2010, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα υπόθετα που περιέχουν τερπενικά παράγωγα μπορούν να προκαλέσουν νευρολογικές διαταραχές, ειδικότερα σπασμούς, σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών, λόγω ανωριμότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία συνεπάγεται μεγαλύτερη ευαισθησία στη νευρολογική τοξικότητα. Επιπλέον, τα υπόθετα ενδέχεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο αισθήματος καύσου στον πρωκτό. Τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ κρίθηκαν ανεπαρκή για τη μείωση του νευρολογικού κινδύνου σε αποδεκτά επίπεδα – σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Στον παιδιατρικό πληθυσμό έχει καταδειχθεί περιορισμένη κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών..

Κατά συνέπεια, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο νευρολογικής τοξικότητας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα για παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος

Η CHMP αξιολόγησε τις αναθεωρημένες προτάσεις πληροφοριών του προϊόντος που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ. Ειδικότερα, οι συστάσεις για την κατάλληλη ηλικία ποικίλλουν από τη νεογνική περίοδο για ορισμένα προϊόντα, σε 1 ή ακόμα και 6 μήνες για άλλα. Για να διευθετήσει τις εν λόγω αποκλίσεις και λαμβανομένου υπόψη του κινδύνου σφάλματος στη θεραπευτική αγωγή σε ό,τι αφορά την ηλικία, η CHMP αποφάσισε την εναρμόνιση ορισμένων παραγράφων των κειμένων των πληροφοριών του προϊόντος. Οι βασικές αλλαγές, στις οποίες συμφώνησε η CHMP να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες πληροφορίες του προϊόντος όλων των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα, σύμφωνα με το εύρος ηλικιών για το οποίο προορίζεται το προϊόν, αφορούσαν

την προσθήκη στην παράγραφο 4.3 αντενδείξεων σχετικά με τη χρήση του προϊόντος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών λόγω του κινδύνου νευρολογικών διαταραχών, ειδικότερα σπασμών, καθώς και σε παιδιά με ιστορικό εμπύρετων σπασμών ή επιληψίας και σε παιδιά με πρόσφατο ιστορικό πρωκτο-ορθικών βλαβών. Επιπλέον, η διάρκεια χρήσης περιορίστηκε σε 3 ημέρες, λόγω των κινδύνων που σχετίζονται με την αποθήκευση των τερπενικών παραγώγων στους ιστούς και στον εγκέφαλο και του κινδύνου αισθήματος καύσου στον πρωκτό.

Γενικό πόρισμα

Για τη διατύπωση της γνώμης της, η CHMP έλαβε υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, επισημαίνοντας τα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τον παιδιατρικό πληθυσμό, την απουσία δεδομένων για την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών, τη γνωστή νευρολογική τοξικότητα των τερπενικών παραγώγων, τον κίνδυνο δυνητικά σοβαρών νευρολογικών και τοπικών βλαβών και του κινδύνου εσφαλμένης φαρμακευτικής αγωγής λόγω χρήσης των σκευασμάτων σε βρέφη ενώ αυτά προορίζονται για παιδιά.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα επιβεβαιώνουν τις ανησυχίες ότι τα υπόθετα που περιέχουν τερπενικά παράγωγα μπορούν να προκαλέσουν νευρολογικές διαταραχές, ειδικότερα σπασμούς, σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Οι εν λόγω ανησυχίες ενισχύονται από το γεγονός ότι δεν μπορεί να τεκμηριωθεί κανένας άμεσος συσχετισμός μεταξύ της ποσότητας των τερπενικών παραγώγων που χορηγούνται και της εμφάνισης ή της έντασης των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κλινικές αποδείξεις δείχνουν ότι τα παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών είναι πιο επιρρεπή σε νευρολογικές διαταραχές λόγω της ανωριμότητας του κεντρικού νευρικού συστήματός τους, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ευαισθησία στη νευρολογική τοξικότητα. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί περιορισμένη κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι η χρήση υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα πρέπει να αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών, όπως και σε παιδιά με ιστορικό επιληψίας ή εμπύρετων σπασμών, καθώς και σε παιδιά με πρόσφατο ιστορικό πρωκτο-ορθικών βλαβών. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι άδειες κυκλοφορίας με ευρύ ηλικιακό φάσμα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να αντενδείκνυται η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών, ενώ οι άδειες κυκλοφορίας όπου το μοναδικό εγκεκριμένο εύρος ηλικιών είναι παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών πρέπει να ανακληθούν.

Οι ΚΑΚ και η CHMP συμφώνησαν σχετικά με τη διατύπωση άμεσης κοινοποίησης προς όλους τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας που πρέπει να αποσταλεί στους αντίστοιχους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, περιλαμβανομένων και των φαρμακοποιών, με σκοπό την ενημέρωση των συνταγογράφων σχετικά με τις προαναφερθείσες αντενδείξεις.

Λόγοι για την ανάκληση ή τροποποίηση των σχετικών παραγράφων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης των αδειών κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, λαμβανομένου υπόψη του εύρους ηλικιών του εγκεκριμένου πληθυσμού.

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένης και της επισκόπησης ασφάλειας της αρμόδιας εθνικής αρχής της Γαλλίας για το 2010
- Τα συνολικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ελάχιστα ενώ δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για την αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών. Το συνολικό θεραπευτικό όφελος θεωρήθηκε περιορισμένο
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, μεταξύ των οποίων και νευρολογικά συμβάματα, κυρίως σπασμοί, έχουν συσχετισθεί με τη χρήση υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών
- Η βιολογική ευλογοφάνεια της αυξημένης νευρολογικής τοξικότητας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών κρίθηκε ότι οφείλεται στην ανωριμότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος, γεγονός που το καθιστά πιο ευαίσθητο στο φάρμακο
- Δεν μπορεί να τεκμηριωθεί σχέση μεταξύ της δόσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών, ο δε παρατηρούμενος κίνδυνος νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να διευθετηθεί επαρκώς με άλλα μέτρα πέραν της αντένδειξης στον εν λόγω πληθυσμό
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των υποθέτων που περιέχουν τερπενικά παράγωγα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και, κατά συνέπεια, ότι η χρήση τους πρέπει να αντενδείκνυται στον εν λόγω πληθυσμό καθώς και σε παιδιά με ιστορικό επιληψίας ή εμπύρετων σπασμών, όπως επίσης και σε παιδιά με πρόσφατο ιστορικό πρωκτο-ορθικών βλαβών,

η CHMP εισηγήθηκε την ανάκληση ή τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για τα υπόθετα που περιέχουν τερπενικά παράγωγα (βλ. Παράρτημα Ι), ανάλογα με την περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη το εύρος ηλικιών του εγκεκριμένου πληθυσμού. Οι τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα ΙΙΙ.