

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA REVOCACIÓN O MODIFICACIÓN
DE LAS SECCIONES PERTINENTES DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS
DEL PRODUCTO, ETIQUETADOS Y PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMA,
SEGÚN PROCEDA TENIENDO EN CUENTA EL INTERVALO DE EDAD DE LA
POBLACIÓN APROBADA**

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los supositorios que contienen derivados terpénicos (ver Anexo I)

Los derivados terpénicos en supositorios comenzaron a autorizarse en Europa por medio de procedimientos nacionales en el decenio de 1950 y actualmente están autorizados y comercializados en siete Estados miembros de la UE. Por lo general, estos medicamentos están indicados como tratamiento de apoyo para trastornos bronquiales agudos benignos (leves), en particular tos productiva y no productiva. Tras una revisión de la seguridad finalizada en mayo de 2010 por la Agencia Nacional francesa para investigar posibles riesgos neurológicos, representados principalmente por convulsiones, en Francia se añadió la contraindicación del uso de supositorios que contienen derivados terpénicos (como alcanfor, cineol, niaouli, tomillo, terpineol, terpina, citral, mentol y aceites esenciales de pinocha, eucalipto y trementina) en niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia. Posteriormente, Francia presentó una notificación el 27 de octubre de 2010 e inició un procedimiento de arbitraje, de conformidad con el apartado 2 del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, para evaluar el posible riesgo neurológico y sus efectos en la relación riesgo/beneficio de los supositorios que contienen derivados terpénicos en niños menores de 30 meses. El procedimiento se inició en noviembre de 2010.

El CHMP evaluó la totalidad de los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC).

En concreto, el CHMP examinó los datos sobre los supositorios que contienen alcanfor, cineol (eucaliptol) y mentol, niaouli, tomillo y cineol, citral, cineol (eucaliptol), aceite esencial de pino y guaiacol, trementina y esencia de pino. El CHMP tuvo también en cuenta la revisión de la seguridad realizada en 2010 por la Agencia Nacional francesa.

Beneficios

En los Estados miembros en los que están autorizados, los supositorios que contienen derivados terpénicos se han utilizado durante decenios como tratamiento de los trastornos bronquiales agudos benignos o los estados congestivos bucofaríngeos, especialmente para la tos no productiva. El alcanfor, el mentol y el eucaliptol son las sustancias más estudiadas desde el punto de vista preclínico y clínico. La eficacia se basa principalmente en el uso tradicional de estos productos y está respaldada por datos relativos a las propiedades farmacodinámicas y por sus efectos como antitusígenos y antiinflamatorios en modelos preclínicos. La mayoría de los datos clínicos proceden de estudios abiertos, así como de la práctica clínica o las opiniones de expertos. Ahora bien, no se dispone de datos clínicos obtenidos en estudios comparativos (aleatorizados, doble ciego y controlados), análisis agrupados o metaanálisis que hayan comparado la eficacia de los derivados terpénicos administrados por vía rectal, ni se ha realizado ningún estudio en lactantes y niños.

Riesgos

Los datos principales se obtuvieron de notificaciones espontáneas, la bibliografía publicada y datos preclínicos. El CHMP revisó una serie de publicaciones que confirmaban que los derivados terpénicos pueden inducir convulsiones en el ser humano. Se habían notificado algunas reacciones adversas al medicamento, incluidos trastornos graves del sistema nervioso, en pacientes pediátricos, como convulsiones, agitación, somnolencia, hipersomnia, hipotonía, desorientación y alucinaciones. Teniendo en cuenta todas las clases de órganos y sistemas, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas fueron en su mayoría trastornos del sistema nervioso. Se identificaron también otros trastornos, entre ellos trastornos cutáneos y respiratorios. Las lesiones rectales, como el escozor rectal, son motivo de especial preocupación por su intensidad y porque representan un factor que limita la duración del tratamiento. El CHMP señaló también que puede suponerse que no se estén notificando todos los casos, debido a que estos medicamentos se venden sin receta médica. Por último, se identificaron también errores de dispensación o administración, con casos en los que el supositorio administrado o recetado no era adecuado para la edad o el peso del niño.

El CHMP analizó asimismo la revisión de la seguridad realizada por la Agencia francesa sobre el uso de supositorios que contienen derivados terpénicos en niños, finalizada en mayo de 2010. Se identificaron un total de 92 casos de RAM en la base de datos nacional de farmacovigilancia y en los informes periódicos de seguridad actualizados, de los que cerca del 82 % (76/92) afectaron a niños menores de 30 meses. Se notificaron treinta casos relacionados con trastornos neurológicos, y veintiún casos graves con relación plausible. En los casos en los que se notificó el tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción adversa, la RAM neurológica ocurrió el día en que se inició el tratamiento. Los errores de medicación incluyeron cinco RAM neurológicas. En la mayoría de los casos, los errores de medicación consistieron en el uso de una formulación para niños en lugar de la formulación para lactantes. Se notificaron seis casos de irritación local y un caso de rectorragia con desenlace favorable, junto con 12 casos de RAM cutáneas y 2 casos de RAM respiratorias.

El CHMP concluyó también que los derivados terpénicos administrados por otras vías (cutánea o inhalada) se asocian a riesgos de toxicidad neurológica, cutánea y local. Aun reconociendo que no se han realizado comparaciones directas de supositorios que contienen derivados terpénicos con relación a estos aspectos y que los supositorios pueden ser una alternativa terapéutica en los niños que no toleran el tratamiento con pomadas, el CHMP estimó que los datos disponibles confirman que el perfil de seguridad de los derivados terpénicos administrados por vía rectal en lactantes y niños es motivo de preocupación.

Desde el punto de vista mecanístico, basado en las propiedades farmacológicas de los derivados terpénicos, estas sustancias son compuestos no polares (o lipófilos) que muestran afinidad por las estructuras no polares del organismo humano. Este aspecto plantea un problema especial en niños y lactantes, que tienen poca masa grasa, puesto que estas sustancias se introducen en el sistema nervioso central (SNC), prácticamente la única estructura apolar a esa edad. Además, se sabe que los supositorios se distribuyen de forma sistémica, debido a la absorción del producto a través de la membrana mucosa rectal que está especialmente vascularizada.

El CHMP tuvo también en cuenta que los datos disponibles son tan limitados que no permiten determinar si existe una relación directa entre la dosis administrada y las RAM observadas. El CHMP consideró que esto era motivo de preocupación, especialmente al haberse dado casos de niños expuestos a una dosis insuficiente o a un tipo de supositorio incorrecto, por ejemplo, debido a que los padres usaron supositorios dispensados para niños de más edad en niños más pequeños o lactantes de la familia.

Medidas de minimización de riesgos

En su evaluación, el CHMP solicitó a los TAC que propusieran medidas de minimización de riesgos para abordar los riesgos identificados. Tras examinar las propuestas presentadas por los TAC (como la introducción de advertencias especiales, un límite de peso más bajo, una duración limitada del tratamiento, una contraindicación en caso de antecedentes de convulsiones o epilepsia e hincapié en el riesgo de interacción con otros productos que contengan derivados terpénicos y puedan aumentar el riesgo de efectos secundarios neurológicos), el CHMP consideró que, además de las medidas propuestas, era preciso introducir una contraindicación en niños menores de 30 meses para gestionar debidamente el perfil de riesgo de los derivados terpénicos en supositorios. El CHMP también consideró necesario limitar a 3 días la duración del tratamiento en el resto de la población pediátrica, debido al riesgo de escozor rectal y a los riesgos relacionados con el almacenamiento de derivados terpénicos en los tejidos y en el cerebro (se desconoce la tasa de metabolismo y eliminación, como consecuencia de sus propiedades lipofílicas), lo cual puede dar lugar a trastornos neuropsicológicos.

Relación riesgo/beneficio

Tras el examen de la totalidad de los datos presentados por los TAC con relación al uso de supositorios que contienen derivados terpénicos en niños menores de 30 meses y teniendo en cuenta los datos identificados durante la revisión de la seguridad por la Agencia francesa de 2010, el CHMP opinó que los derivados terpénicos en supositorios pueden causar trastornos neurológicos, especialmente convulsiones, en niños menores de 30 meses, debido a la inmadurez de su sistema

nervioso central, que se asocia a una mayor propensión a la toxicidad neurológica. Además, los supositorios pueden asociarse también al riesgo de escozor rectal. Las medidas de minimización de riesgos propuestas por los TAC se consideraron insuficientes para reducir el riesgo neurológico hasta un nivel aceptable en niños menores de 30 meses.

Se ha demostrado una limitada eficacia clínicamente relevante en la población pediátrica. No hay disponibles datos de eficacia en niños menores de 30 meses.

En consecuencia, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad neurológica y otros acontecimientos adversos en la población pediátrica, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de los supositorios que contienen derivados terpénicos en niños menores de 30 meses no es positiva en las condiciones de uso normales.

Cambios en la información del producto (IP)

El CHMP evaluó las propuestas revisadas de la IP presentadas por los TAC. En concreto, las recomendaciones sobre la edad mínima variaban desde el período neonatal para algunos productos, hasta 1 o incluso 6 meses de edad para otros. Para resolver estas discrepancias y tener en cuenta el riesgo de error de medicación relacionado con la edad, el CHMP decidió armonizar determinados apartados de los textos de la información del producto. Los cambios principales, aprobados por el CHMP y que han de incluirse según proceda en la IP de todos los supositorios que contengan derivados terpénicos, dependiendo del intervalo de edad previsto para el producto, consistieron en la introducción en la Sección 4.3 de contraindicaciones en niños menores de 30 meses por el riesgo de trastornos neurológicos, especialmente convulsiones, así como en niños con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia y en niños con antecedentes recientes de lesión anorrectal. Además, la duración de uso se limitó a 3 días, debido a los riesgos relacionados con la acumulación de derivados terpénicos en los tejidos y el cerebro y al riesgo de escozor rectal.

Conclusión general

En su dictamen, el CHMP tuvo en cuenta la totalidad de los datos disponibles sobre la seguridad de los supositorios que contienen derivados terpénicos en poblaciones pediátricas y puso de relieve la escasez de datos de eficacia en la población pediátrica, la ausencia de datos de eficacia en niños menores de 30 meses, la conocida toxicidad neurológica de los derivados terpénicos, el riesgo de lesiones neurológicas y locales potencialmente graves y el riesgo de errores de medicación por el uso erróneo de formulaciones pediátricas en lactantes.

El CHMP concluyó que los datos confirman la preocupación de que los supositorios que contienen derivados terpénicos produzcan trastornos neurológicos, especialmente convulsiones, en niños menores de 30 meses. Esta preocupación es aún mayor por la imposibilidad de demostrar una relación directa entre la cantidad de derivados terpénicos administrados y la aparición o la intensidad de los acontecimientos adversos. Los datos clínicos demuestran que los niños menores de 30 meses son más proclives a los trastornos neurológicos debido a la inmadurez del sistema nervioso central, que se asocia a una mayor propensión a la toxicidad neurológica. Además, se ha demostrado una limitada eficacia clínicamente relevante en la población pediátrica y no hay disponibles datos de eficacia en niños menores de 30 meses. Por consiguiente, el CHMP concluyó que el uso de supositorios que contienen derivados terpénicos debe estar contraindicado en esta población, así como en niños con antecedentes de epilepsia o convulsiones febriles y en niños con antecedentes recientes de lesión anorrectal. El CHMP concluyó que las autorizaciones de comercialización en las que se haya aprobado un amplio intervalo de edad deben modificarse para añadir una contraindicación en niños menores de 30 meses, mientras que las autorizaciones de comercialización en las que el intervalo de edad aprobado sea únicamente en niños menores de 30 meses tienen que revocarse.

Los TAC y el CHMP acordaron también el texto de una comunicación «directa a los profesionales sanitarios» para informar de la aprobación de las anteriores contraindicaciones a los profesionales de la salud pertinentes, incluidos los farmacéuticos.

Motivos de la revocación o de la modificación de las secciones pertinentes de los resúmenes de las características del producto, etiquetados y prospectos de las autorizaciones de comercialización, según proceda teniendo en cuenta el intervalo de edad de la población aprobada.

Considerando que

- El CHMP ha examinado la totalidad de los datos disponibles, incluida la revisión de la seguridad de la Agencia francesa en 2010;
- Los datos de eficacia globales son escasos en la población pediátrica e inexistentes en niños menores de 30 meses. El beneficio terapéutico global se considera limitado;
- El uso de supositorios que contienen derivados terpénicos en niños menores de 30 meses se ha asociado a reacciones adversas graves al medicamento, incluidos episodios neurológicos, en su mayoría convulsiones;
- La plausibilidad biológica de una mayor toxicidad neurológica en niños menores de 30 meses se considera demostrada debido a la inmadurez del sistema nervioso central, que se asocia a una mayor propensión;
- No se ha podido demostrar una relación entre la dosis y las RAM y el riesgo observado de acontecimientos adversos neurológicos no se ha podido controlar suficientemente con medidas distintas de las contraindicaciones en esta población;
- El CHMP ha concluido que la relación riesgo/beneficio de los supositorios que contienen derivados terpénicos en niños menores de 30 meses no es positiva en condiciones de uso normales y que, por tanto, su empleo debe estar contraindicado en esta población de edad, así como en niños con antecedentes de epilepsia o convulsiones febriles y en niños con antecedentes recientes de lesión anorrectal;

el CHMP ha recomendado la revocación o la modificación, según proceda teniendo en cuenta el intervalo de edad de la población aprobada, de las autorizaciones de comercialización para los supositorios que contienen derivados terpénicos (ver anexo I). Las modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto se incluyen en el Anexo III.