

## **ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU RETRAIT OU DES MODIFICATIONS DES RUBRIQUES CORRESPONDANTES DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMA, COMPTE TENU, LE CAS ÉCHÉANT, DE LA TRANCHE D'ÂGE DE LA POPULATION APPROUVÉE**

## Conclusions scientifiques

### Résumé général de l'évaluation scientifique des suppositoires contenant des dérivés terpéniques (voir Annexe I).

Les suppositoires contenant des dérivés terpéniques ont été autorisés via des procédures nationales en Europe depuis les années 1950 et sont actuellement autorisés et commercialisés dans sept États membres de l'UE. Les produits sont en général indiqués en traitement d'appoint pour des affections bronchiques aiguës bénignes (légères), en particulier la toux productive et non productive. Suite à un examen de la sécurité achevé en mai 2010 par l'agence française de sécurité des médicaments, visant à déterminer les risques neurologiques potentiels, principalement des convulsions, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques (notamment les substances suivantes: camphre, cinéole, niaouli, thym sauvage, terpinéol, terpine, citral, menthol et huiles essentielles d'aiguilles de pin, eucalyptus et térébenthine) ont été contre-indiqués en France chez les enfants de moins de 30 mois et chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie. La France a ensuite soumis une notification, le 27 octobre 2010, entamant une procédure de saisine au titre de l'article 31, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, pour évaluer le risque neurologique potentiel et son impact sur le rapport bénéfice/risque des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois. La procédure a débuté en novembre 2010.

Le CHMP a évalué la totalité des données présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM).

Le CHMP a examiné en particulier les données relatives aux suppositoires contenant du camphre du cinéole (eucalyptol) et du menthol, du niaouli, du thym (*thymus vulgaris*) et du cinéole, du citral, du cinéole (eucalyptol), de l'huile essentielle de pin et du gaiacol, de la térébenthine et de l'essence de pin. Le CHMP a également pris en compte l'examen de sécurité de 2010 réalisé par l'agence française.

#### Bénéfices

Dans les États membres dans lesquels ils sont autorisés, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont utilisés depuis des décennies comme traitement des affections bronchiques aiguës bénignes ou des états congestifs de l'oropharynx, en particulier pour la toux non productive. Le camphre, le menthol et l'eucalyptol sont les substances les plus étudiées d'un point de vue préclinique et clinique. L'efficacité repose principalement sur l'utilisation traditionnelle de ces produits et est étayée par des données concernant les propriétés pharmacodynamiques, ainsi que par leurs effets en tant que médicaments antitussifs et anti-inflammatoires dans des modèles précliniques. La majeure partie des données proviennent d'études ouvertes, de la pratique clinique ou d'avis d'experts. Cependant, il n'y a pas de données cliniques issues d'études comparatives (randomisées, en double aveugle et contrôlées), d'analyses de données regroupées ou de méta-analyses, comparant l'efficacité des dérivés terpéniques utilisés par voie rectale, et aucune étude portant sur les nourrissons et les enfants n'est disponible.

#### Risques

Les principales données ont été obtenues à partir de rapports spontanés, de la littérature et de données précliniques. Le CHMP a examiné de nombreuses publications confirmant que les dérivés terpéniques peuvent induire des convulsions chez l'homme. Plusieurs réactions indésirables aux médicaments, notamment des troubles graves du système nerveux, ont été signalés chez des patients pédiatriques, comprenant des convulsions, de l'agitation, de la somnolence, de l'hypersomnie, de l'hypotonie, de la désorientation et des hallucinations. Lorsque toutes les classes de systèmes d'organes étaient prises en compte, les réactions indésirables aux médicaments (RIM) rapportées concernaient essentiellement les troubles du système nerveux. D'autres troubles, notamment cutanés et respiratoires, ont également été identifiés. Des lésions rectales, y compris une brûlure rectale, suscitent une inquiétude particulière, en raison de leur gravité et parce qu'elles représentent un facteur limitant pour la durée du traitement. Le CHMP a également noté qu'une sous-déclaration peut être présumée, due au statut de médicaments non soumis à prescription. Enfin, des erreurs de prescription ou d'administration ont également été

identifiées, avec des cas où le suppositoire administré ou prescrit n'était pas adapté à l'âge ou au poids de l'enfant.

Le CHMP a aussi examiné l'évaluation française de la sécurité d'emploi des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants, achevée en mai 2010. Au total, 92 cas de RIM ont été identifiés dans la base de données nationale de pharmacovigilance et les rapports périodiques de pharmacovigilance, environ 82 % (76/92) de ces cas étant survenus chez des enfants de moins de 30 mois. Trente cas concernaient des troubles neurologiques et vingt-et-un cas graves avec un lien plausible ont été signalés. Pour les cas dans lesquels le temps avant apparition des réactions était indiqué, les RIM neurologiques sont apparues le jour de l'instauration du traitement. Des erreurs de médication comprenaient 5 RIM neurologiques. Dans la majorité des cas, les erreurs de médication concernaient l'utilisation d'une formulation pour enfants au lieu d'une formulation pour nourrissons. Six cas d'irritation locale et un cas de rectorrhagie avec issue favorable ont été notifiés, ainsi que 12 cas de RIM cutanées et 2 cas de RIM respiratoires.

Le CHMP a également relevé que des dérivés terpéniques administrés par d'autres voies (cutanée et par inhalation) sont associés à des risques de toxicité neurologique, cutanée et locale. Tout en reconnaissant l'absence de comparaisons directes des suppositoires contenant des dérivés terpéniques quant à ces aspects et le fait que les suppositoires pourraient constituer une alternative thérapeutique chez les enfants qui ne tolèrent pas les traitements par pommades, le CHMP était d'avis que les données disponibles confirment que le profil de sécurité des dérivés terpéniques utilisés par voie rectale chez les nourrissons et les enfants suscite des inquiétudes.

Du point de vue mécanistique, basé sur les propriétés pharmacologiques des dérivés terpéniques, ces substances sont des composés non polaires (ou lipophiles), qui présentent une affinité pour les structures non polaires du corps humain. Cela suscite une inquiétude particulière chez les enfants et les nourrissons, qui ont peu de masse grasse, car ces substances passent de ce fait dans le système nerveux central (SNC), qui est pratiquement la seule structure apolaire à cet âge. De plus, les suppositoires sont connus pour présenter une distribution systémique, en raison d'une absorption du produit à travers la membrane muqueuse rectale, qui est particulièrement vascularisée.

Le CHMP a noté par ailleurs que les données limitées disponibles ne permettent pas d'établir s'il existe un lien direct entre la dose administrée et les RIM observées. Le CHMP a considéré que cela pose un problème particulier, surtout au vu de cas dans lesquels des enfants ont été exposés à un dosage ou une formulation en suppositoires inadaptés, par exemple parce que les parents ont utilisé des suppositoires prescrits à des enfants plus âgés chez des enfants plus jeunes ou chez des nourrissons de la famille.

#### Mesures de minimisation des risques

Dans son évaluation, le CHMP a demandé aux Tamm de proposer des mesures de minimisation des risques pour traiter les risques identifiés. Après évaluation des propositions soumises par les Tamm (notamment l'introduction de mises en garde spéciales, une limite de poids plus faible, une durée limitée de traitement, une contre-indication en cas d'antécédents de convulsions ou d'épilepsie et le fait de souligner le risque d'interactions avec d'autres produits contenant des dérivés terpéniques susceptibles d'augmenter le risque d'effets indésirables neurologiques), le CHMP a considéré qu'en plus des mesures proposées, une contre-indication chez les enfants de moins de 30 mois était nécessaire pour gérer correctement le profil de risque des suppositoires contenant des dérivés terpéniques. Le CHMP a également jugé nécessaire de limiter à 3 jours la durée de traitement dans le reste de la population pédiatrique approuvée, en raison du risque de brûlure rectale et des risques liés à la rétention des dérivés terpéniques dans les tissus et le cerveau (leur vitesse de métabolisation et d'élimination est inconnue, du fait de leurs propriétés lipophiles) qui peuvent entraîner des troubles neuropsychologiques.

## Rapport bénéfice/risque

Après examen de la totalité des données soumises par les TAMM relatives à l'utilisation de suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et compte tenu des données identifiées au cours de l'examen français de la sécurité de 2010, le CHMP était d'avis que les suppositoires contenant des dérivés terpéniques peuvent induire des troubles neurologiques, en particulier des convulsions, chez les enfants de moins de 30 mois, en raison de l'immaturation du système nerveux central, qui entraîne une plus grande sensibilité à la toxicité neurologique. De plus, les suppositoires peuvent également être associés au risque de brûlure rectale. Les mesures de minimisation des risques proposées par les TAMM ont été jugées insuffisantes pour abaisser le risque neurologique à un niveau acceptable chez les enfants de moins de 30 mois.

Une efficacité clinique limitée a été démontrée dans la population pédiatrique. Chez les enfants de moins de 30 mois, aucune donnée d'efficacité n'est disponible.

En conséquence, le CHMP, tenant compte du risque de toxicité neurologique et d'autres événements indésirables dans la population pédiatrique, a estimé que le rapport bénéfice/risque des suppositoires contenant des dérivés terpéniques n'est pas positif chez les enfants de moins de 30 mois, dans les conditions normales d'utilisation.

### ***Modifications des informations sur le produit (IP)***

Le CHMP a évalué les propositions de révision des IP soumises par les TAMM. En particulier, les recommandations d'âge minimum variaient entre la période néonatale pour certains produits à 1 ou même 6 mois pour d'autres. Afin de remédier à ces divergences et compte tenu du risque d'erreur de médication liée à l'âge, le CHMP a décidé d'harmoniser certaines rubriques des textes des informations sur le produit. Les principales modifications, acceptées par le CHMP et devant être incluses, en raison de leur importance, dans les IP de tous les suppositoires contenant des dérivés terpéniques, en fonction de la tranche d'âge à laquelle le produit est destiné, étaient l'introduction dans la rubrique 4.3 de contre-indications chez les enfants de moins de 30 mois, en raison du risque de troubles neurologiques, en particulier de convulsions, ainsi que chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie et chez les enfants présentant des antécédents récents de lésion anorectale. De plus, la durée d'utilisation a été limitée à 3 jours, en raison des risques liés à la rétention des dérivés terpéniques dans les tissus et le cerveau et du risque de brûlure rectale.

### ***Conclusion générale***

Pour rendre son avis, le CHMP a pris en compte la totalité des données disponibles concernant la sécurité des suppositoires contenant des dérivés terpéniques dans les populations pédiatriques, en notant le volume limité de données d'efficacité dans la population pédiatrique, l'absence de données d'efficacité chez les enfants de moins de 30 mois, la toxicité neurologique connue des dérivés terpéniques, le risque de lésions neurologiques et locales potentiellement graves et le risque d'erreurs de médication dues à l'utilisation inappropriée de formulations pour enfants chez les nourrissons.

Le CHMP a estimé que les données confirment les inquiétudes que les suppositoires contenant des dérivés terpéniques peuvent induire des troubles neurologiques, en particulier des convulsions, chez les enfants de moins de 30 mois. Ces inquiétudes sont amplifiées par le fait qu'aucune relation directe n'a pu être établie entre la quantité de dérivés terpéniques administrée et la survenue ou la gravité des événements indésirables. Les preuves cliniques montrent que les enfants de moins de 30 mois ont plus tendance à développer des troubles neurologiques, en raison de l'immaturation du système nerveux central, qui entraîne une plus grande sensibilité à la toxicité neurologique. De plus, une efficacité clinique limitée a été démontrée dans la population pédiatrique et aucune donnée d'efficacité n'est disponible chez les enfants de moins de 30 mois. Le CHMP a donc estimé que l'utilisation de suppositoires contenant des dérivés terpéniques doit être contre-indiquée chez les enfants de moins de 30 mois, ainsi que chez les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile et chez les enfants avec des antécédents récents de lésion anorectale. Le CHMP était d'avis que les autorisations de mise sur le marché avec une large tranche d'âge approuvée doivent être modifiées

pour contre-indiquer l'utilisation chez les enfants de moins de 30 mois, tandis que les autorisations de mise sur le marché pour lesquelles la seule tranche d'âge approuvée est celle des enfants âgés de moins de 30 mois doivent être retirées.

Les TAMM et le CHMP se sont également accordés sur la formulation d'une communication «directe aux professionnels de santé», pour informer les prescripteurs que les contre-indications convenues ci-dessus doivent être transmises aux professionnels de santé concernés, y compris les pharmaciens.

**Motifs du retrait ou de la modification des rubriques correspondantes des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice des autorisations de mise sur le marché, compte tenu, le cas échéant, de la tranche d'âge de la population approuvée**

Considérant que

- le CHMP a examiné la totalité des données disponibles, notamment l'examen français de la sécurité de 2010;
- les données d'efficacité globale sont rares dans la population pédiatrique et absentes chez les enfants de moins de 30 mois. Le bénéfice thérapeutique global a été jugé limité;
- de graves réactions indésirables aux médicaments, notamment des événements neurologiques, principalement des convulsions, ont été associées à l'utilisation de suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois;
- la plausibilité biologique d'une toxicité neurologique accrue chez les enfants de moins de 30 mois a été considérée comme étant établie en raison de l'immaturation du système nerveux central, qui entraîne une plus grande sensibilité;
- aucune relation entre la dose et les RIM n'a pu être établie et le risque observé d'événements neurologiques indésirables n'a pas pu être suffisamment abaissé par des mesures autres que des contre-indications dans cette population;
- le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation et que leur utilisation doit par conséquent être contre-indiquée dans la population de cet âge, ainsi que chez les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile et chez les enfants avec des antécédents récents de lésion anorectale,

le CHMP a recommandé le retrait ou la modification, compte tenu, le cas échéant, de la tranche d'âge de la population approuvée, des autorisations de mise sur le marché pour les suppositoires contenant des dérivés terpéniques (voir Annexe I). Les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, sont exposées à l'annexe III.