

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA REVOCA O DELLA MODIFICA
DELLE SEZIONI PERTINENTI DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL
PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
PRESENTATI DALL'EMA, IN CONSIDERAZIONE DELLA FASCIA DI ETÀ DELLA
POPOLAZIONE PER CUI IL MEDICINALE È APPROVATO**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di supposte contenenti derivati terpenici (cfr. allegato I).

Le supposte contenenti derivati terpenici sono state autorizzate in Europa fin dagli anni '50 in virtù di procedure nazionali e sono attualmente autorizzate e commercializzate in sette Stati membri dell'UE. Tali prodotti sono generalmente indicati per il trattamento di supporto di affezioni bronchiali acute benigne (lievi), in particolare tosse produttiva e non produttiva. In seguito a una revisione riguardante la sicurezza condotta dall'agenzia nazionale francese nel maggio 2010 al fine di esaminare potenziali rischi neurologici, principalmente convulsioni, l'uso di supposte contenenti derivati terpenici (tra cui canfora, cineolo, niaouli, timo selvatico, terpineolo, terpinia, citrale, mentolo e oli essenziali di aghi di pino, eucalipto e trementina) è stato controindicato in Francia nei bambini di età inferiore a 30 mesi e nei bambini con una storia di epilessia o convulsioni febbrili. Successivamente, la Francia ha presentato una notifica il 27 ottobre 2010, avviando una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, per valutare il potenziale rischio neurologico e il relativo impatto sul rapporto rischio-beneficio delle supposte contenenti derivati terpenici in bambini di età inferiore a 30 mesi. La procedura è stata avviata nel novembre 2010.

Il CHMP ha valutato l'insieme dei dati trasmessi dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In particolare, il CHMP ha esaminato i dati relativi alle supposte contenenti canfora, cineolo (eucaliptolo) e mentolo, niaouli, thymus vulgaris e cineolo, citrale, cineolo (eucaliptolo), olio essenziale di pino e guaiacolo, trementina ed essenza di pino. Il CHMP ha inoltre tenuto conto della revisione sulla sicurezza condotta nel 2010 dall'agenzia nazionale francese.

Benefici

Negli Stati membri in cui sono autorizzate, le supposte contenenti derivati terpenici sono state impiegate per decenni per il trattamento di affezioni bronchiali acute benigne o di stati congestizi del cavo orofaringeo, in particolare tosse non produttiva. Canfora, mentolo e eucaliptolo sono le sostanze più studiate da un punto di vista clinico e preclinico. L'efficacia si basa principalmente sull'uso tradizionale di questi prodotti ed è supportata dai dati relativi alle proprietà farmacodinamiche e dagli effetti in qualità di farmaci inibitori della tosse e antinfiammatori in modelli preclinici. La maggior parte dei dati clinici proviene da studi aperti, da pratiche cliniche o pareri di esperti. Non vi sono, tuttavia, dati clinici provenienti da studi comparativi (studi randomizzati, in doppio cieco e controllati), metanalisi o analisi cumulative che mettano a confronto l'efficacia dei derivati terpenici utilizzati per via rettale, né sono disponibili studi incentrati su neonati e bambini.

Rischi

I dati principali sono stati ottenuti da segnalazioni spontanee, dalla letteratura e da dati preclinici. Il CHMP ha riesaminato una serie di pubblicazioni in cui si conferma che i derivati terpenici possono indurre convulsioni negli esseri umani. Sono state segnalate reazioni avverse al farmaco che comprendono patologie gravi del sistema nervoso in pazienti pediatriche, convulsioni, agitazione, sonnolenza, ipersonnia, ipotonia, disorientamento e allucinazioni. Se si considerano tutte le classificazioni sistemiche organiche (SOC), le reazioni avverse al farmaco (ADR) segnalate sono costituite principalmente da disturbi a carico del sistema nervoso. Sono state rilevate altre reazioni quali disturbi della cute e patologie respiratorie. Le lesioni rettali, compreso il bruciore rettale, destano particolare preoccupazione per via della gravità e perché rappresentano un fattore limitativo per la durata del trattamento. Il CHMP rileva inoltre la probabilità che i casi segnalati siano inferiori a quelli effettivi poiché si tratta di farmaci non prescrittibili. Infine, sono stati individuati anche errori di preparazione o somministrazione nei casi in cui la supposta somministrata/prescritta non era adatta all'età o al peso del bambino.

Il CHMP ha riesaminato la valutazione sulla sicurezza dell'agenzia francese riguardante l'uso di supposte contenenti derivati terpenici sui bambini, ultimata a maggio 2010. Nella banca dati di

farmacovigilanza nazionale e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono stati individuati 92 casi di ADR in totale, circa l'82% (76/92) di questi riguardavano bambini di età inferiore a 30 mesi. Sono stati segnalati trenta casi relativi a disturbi neurologici e ventuno casi gravi che potrebbero essere riconducibili all'uso del farmaco. Nei casi in cui è stato segnalato il momento di esordio, l'ADR neurologico si è verificato nel giorno di inizio del trattamento. Tra gli errori medici sono compresi 5 ADR neurologici. Nella maggior parte dei casi, gli errori medici riguardavano l'impiego di una formulazione per bambini invece della formulazione per neonati. Sono stati segnalati sei casi di irritazione a livello locale e un caso di rettorragia con esito positivo, oltre a 12 casi di ADR cutanei e a 2 casi di ADR respiratori.

Il CHMP ha inoltre osservato che l'uso di derivati terpenici per altre vie di somministrazione (cutanea e per inalazione) è associato a rischi di tossicità locale, cutanea e neurologica. Pur riconoscendo che mancano confronti diretti in merito alle supposte contenenti derivati terpenici su questi aspetti e che le supposte potrebbero essere un'alternativa terapeutica per i bambini che non tollerano il trattamento con pomate, secondo il parere del CHMP i dati disponibili confermano che il profilo di sicurezza dei derivati terpenici utilizzati per via rettale nei neonati e nei bambini desta preoccupazione.

Da un punto di vista meccanicistico, sulla base delle proprietà farmacologiche dei derivati terpenici, queste sostanze sono composti non polari (o lipofili) che mostrano un'affinità per le strutture non polari del corpo umano. Questo aspetto è particolarmente preoccupante per bambini e neonati, che dispongono di una massa grassa ridotta, dal momento che queste sostanze passano nel sistema nervoso centrale, praticamente l'unica struttura non polare a quell'età. Inoltre, le supposte hanno una distribuzione di tipo sistemico dovuta all'assorbimento del prodotto attraverso la mucosa rettale particolarmente vascolarizzata.

Il CHMP ha inoltre osservato che, a causa dei dati limitati a disposizione, non è stato possibile stabilire l'esistenza di un rapporto diretto tra la dose somministrata e gli effetti avversi riscontrati. Il CHMP ha ritenuto preoccupante questo aspetto, soprattutto in considerazione dei casi in cui i bambini sono stati esposti a dosi o formulazioni inadeguate, ad esempio perché i genitori hanno somministrato ai bambini più piccoli o ai neonati della famiglia le supposte prescritte ai figli più grandi.

Misure di riduzione del rischio

Nella sua valutazione, per far fronte ai rischi identificati il CHMP ha chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre misure volte a ridurre al minimo i rischi. Dopo aver valutato le proposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (comprendenti l'introduzione di avvertenze speciali, un limite di peso inferiore, una durata limitata del trattamento, una controindicazione nei casi con una storia di epilessia o convulsioni e l'indicazione del rischio di interazione con altri prodotti contenenti terpenici che potrebbe comportare un maggiore rischio di effetti neurologici indesiderati), il CHMP ha ritenuto necessario aggiungere, oltre alle misure proposte, una controindicazione per bambini di età inferiore a 30 mesi al fine di gestire adeguatamente il profilo di rischio delle supposte contenenti derivati terpenici. Il CHMP ha inoltre ritenuto necessario ridurre a 3 giorni la durata del trattamento nella popolazione pediatrica rimanente per cui il medicinale è approvato, a causa del rischio di bruciore rettale e dei rischi correlati all'accumulo di derivati terpenici nei tessuti e nel cervello (la velocità del metabolismo e dell'eliminazione non è nota e ciò è dovuto alle loro proprietà lipofile) che potrebbero condurre a disturbi neuropsicologici.

Rapporto rischi/benefici

Dopo aver considerato tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito all'uso di supposte contenenti derivati terpenici nei bambini di età inferiore a 30 mesi e tenendo conto dei dati ottenuti dalla revisione francese sulla sicurezza condotta nel 2010, il CHMP ha sostenuto che le supposte contenenti derivati terpenici possono indurre disturbi neurologici, in particolare convulsioni, nei bambini di età inferiore a 30 mesi, a causa dello sviluppo incompleto del sistema nervoso centrale che comporta una maggiore predisposizione alla tossicità neurologica. Inoltre, le supposte possono essere associate al rischio di bruciore rettale. Le misure di riduzione del

rischio proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state considerate insufficienti allo scopo di ridurre il rischio neurologico a un livello accettabile nei bambini di età inferiore a 30 mesi.

È stata dimostrata un'efficacia rilevante limitata dal punto di vista clinico nella popolazione pediatrica. Nei bambini di età inferiore a 30 mesi non sono disponibili dati sull'efficacia.

Di conseguenza, considerando il rischio di tossicità neurologica e altri effetti avversi nella popolazione pediatrica, il CHMP ha considerato negativo il rapporto rischi/benefici delle supposte contenenti derivati terpenici nei bambini di età inferiore a 30 mesi in normali condizioni d'uso.

Modifiche delle informazioni del prodotto

Il CHMP ha valutato la proposta rivista sulle informazioni del prodotto presentata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In particolare, le raccomandazioni relative all'età minima variavano dal periodo neonatale per alcuni prodotti, a 1 o persino 6 mesi di età per altri. Al fine di far fronte a queste discrepanze e tenendo conto del rischio di errori medici legati all'età, il CHMP ha deciso di armonizzare alcune parti dei testi delle informazioni del prodotto. Le principali modifiche, che sono state approvate dal CHMP e dovranno essere incluse nelle informazioni del prodotto di tutte le supposte contenenti derivati terpenici, in base alla fascia di età prevista per il prodotto, riguardano l'introduzione nella sezione 4.3 di controindicazioni per bambini di età inferiore a 30 mesi a causa del rischio di disturbi neurologici, in particolare convulsioni, così come nei bambini con una storia di convulsioni febbrili o epilessia e nei bambini con una storia recente di lesione anorrettale. Inoltre, la durata d'uso è stata limitata a 3 giorni, per via dei rischi legati all'accumulo di derivati terpenici nei tessuti e nel cervello e del rischio di bruciore rettale.

Conclusioni generali

Nel formulare il proprio parere, il CHMP ha considerato tutti i dati disponibili in merito alla sicurezza dell'impiego di supposte contenenti derivati terpenici sulla popolazione pediatrica, rilevando la scarsità dei dati sull'efficacia nella popolazione pediatrica, l'assenza di dati sull'efficacia nei bambini di età inferiore a 30 mesi, la nota tossicità neurologica dei derivati terpenici, il rischio di lesioni locali e neurologiche potenzialmente gravi, nonché il rischio di errori medici derivanti dall'uso erraneo delle formulazioni per bambini sui neonati.

Il CHMP ha stabilito che i dati confermano le preoccupazioni secondo cui le supposte contenenti derivati terpenici potrebbero indurre disturbi neurologici, in particolare convulsioni, nei bambini di età inferiore a 30 mesi. Tali preoccupazioni sono rafforzate dal fatto che non è stato possibile stabilire alcuna relazione diretta tra la quantità di derivati terpenici somministrati e l'insorgenza o la gravità delle reazioni negative. L'evidenza clinica mostra che i bambini di età inferiore a 30 mesi sono più soggetti a disturbi neurologici per via dello sviluppo incompleto del sistema nervoso centrale, il che comporta una maggiore predisposizione alla tossicità neurologica. Inoltre, è stata dimostrata un'efficacia rilevante dal punto di vista clinico limitata nella popolazione pediatrica e non sono disponibili dati sull'efficacia nei bambini di età inferiore a 30 mesi. Il CHMP ha pertanto concluso che l'uso di supposte contenenti derivati terpenici debba essere controindicato nei bambini di età inferiore a 30 mesi, così come per i bambini con una storia di convulsioni febbrili o epilessia e per i bambini con una storia recente di lesione anorrettale. Secondo il parere del CHMP le autorizzazioni all'immissione in commercio che riguardano un'ampia fascia di età per cui il farmaco è approvato devono essere modificate con la controindicazione all'uso sui bambini di età inferiore a 30 mesi, mentre devono essere revocate le autorizzazioni all'immissione in commercio in cui l'unica fascia di età per cui il medicinale è approvato sono i bambini di età inferiore a 30 mesi.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il CHMP hanno inoltre concordato l'enunciato di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, per informare coloro che prescrivono il farmaco delle controindicazioni di cui sopra, da inviare ai professionisti sanitari interessati, compresi i farmacisti.

Motivi della revoca o della modifica delle sezioni pertinenti dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo delle autorizzazioni all'immissione in commercio, in considerazione della fascia di età della popolazione per cui il medicinale è approvato.

Considerato che

- il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili, compresa la revisione francese sulla sicurezza del 2010;
- i dati complessivi sull'efficacia sono scarsi nella popolazione pediatrica e assenti nei bambini di età inferiore a 30 mesi. I benefici terapeutici complessivi sono stati considerati limitati;
- sono state associate gravi reazioni avverse al farmaco, tra cui eventi neurologici e in particolare convulsioni, all'uso di supposte contenenti derivati terpenici su bambini di età inferiore a 30 mesi;
- la plausibilità biologica dell'aumento della tossicità neurologica nei bambini di età inferiore a 30 mesi è stata definita in funzione dello sviluppo incompleto del sistema nervoso centrale, che comporta una maggiore predisposizione;
- non è stato possibile definire alcun rapporto dose-ADR né contrastare adeguatamente il rischio osservato di eventi neurologici avversi adottando misure diverse dalle controindicazioni riguardanti tale popolazione;
- il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici delle supposte contenenti derivati terpenici in bambini di età inferiore a 30 mesi non è positivo in normali condizioni d'uso e che, pertanto, l'impiego di tali farmaci deve essere controindicato per la popolazione di questa età e nei bambini con una storia di convulsioni febbrili o epilessia e nei bambini con una storia recente di lesione anoretale;

il CHMP ha raccomandato la revoca o la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le supposte contenenti derivati terpenici, se pertinenti in considerazione della fascia di età della popolazione per cui il medicinale è approvato (cfr. allegato I). Le modifiche alle sezioni pertinenti dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo sono riportate nell'allegato III.