

ANNEX II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U R-RAĠUNIJIET GĦAR-REVOKA JEW GĦALL-EMENDA TAS-SEZZJONIJIET RILEVANTI TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF IPPREŻENTATI MILL-EMA, KIF APPLIKABBLI BILLI JITTIEHED KONT TAL-FIRXA TA' ETÀ TAL-POPOLAZZJONI APPROVATA

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju tal-evalwazzjoni xjentifika ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi (ara Anness I).

Suppożitorji li fihom derivati terpeniċi ilhom awtorizzati permezz ta' proċeduri nazzjonali fl-Ewropa sa mis-snin hamsin (1950s) u attwalment huma awtorizzati u mqieghda fis-suq f' seba' stati membri tal-UE. Il-prodotti huma normalment indikati bhala terapija ta' appoġġ għal disturbi beninni (ħfief) akuti tal-bronki, b' mod partikolari għal sogħla produttiva u mhux produttiva. Wara revizzjoni dwar is-sigurtà mill-Aġenzija Nazzjonali Franciża li tlestiet f' Mejju 2010 biex tinvestiga r-riskji newroloġiċi potenzjali, prinċipalment irrappreżentati minn konvulzjonijiet, is-suppożitorji li fihom derivati terpeniċi (inkluż gamfra, cineole, niaouli, sagħtar selvaġġ, terpineol, terpine, citral, mentol u żjut essenzjali tal-labar tal-pina, tal-ewkaliptu u tat-terpentina) kienu kontraindikati fi Franza fuq tfal ta' taħt it-30 xahar u fi tfal bi storja ta' konvulzjonijiet bid-deni jew ta' epilessija. Sussegwentement fis-27ta' Ottubru 2010, Franza issottomettiet notifika li tat bidu għal proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 31(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, sabiex jiġi vvalutat ir-riskju newroloġiku potenzjali u l-impatt tiegħu fuq il-benefiċċju-riskju ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fi tfal iżgħar minn 30 xahar. Il-proċedura bdiet f' Novembru 2010.

Is-CHMP evalwa t-totalità tad-dejta sottomessa mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq (MAHs).

B' mod partikolari, is-CHMP ħares lejn data dwar suppożitorji li fihom gamfra, cineole (ewkaliptol) u mentol, niaouli, thymus vulgaris u cineole, citral, cineole (ewkaliptol), żjut essenzjali tal-pina u guaiacol, terpentina u essenza tal-pina. Is-CHMP qies ukoll ir-reviżjoni dwar is-sigurtà 2010 li saret mill-Aġenzija Nazzjonali Franciża.

Benefiċċji

Fl-Istati Membri fejn huma awtorizzati, is-suppożitorji li fihom derivati terpeniċi ilhom jintużaw għal għexieren ta' snin bhala kura għal disturbi akuti tal-bronki jew għal stati orofaringi kongestivi, b' mod partikolari għal sogħla mhux produttiva. Il-gamfra, il-mentol u l-ewkaliptol huma l-aktar sustanzi studjati minn aspekk prekliniku u dak kliniku. L-effikaċja hija primarjament ibbażata fuq l-użu tradizzjonali ta' dawn il-prodotti u hija appoġġata minn dejta dwar il-karatteristiċi farmakodinamiċi u mill-effetti tagħhom bhala sustanzi li jrażżnu s-sogħla u bhala mediċina anti-infjammatorja f' mudelli pre-kliniċi. Ħafna mid-dejta klinika ġejja minn studji miftuħa kif ukoll minn data minn Prattika klinika jew minn opinjonijiet tal-esperti. Madankollu, ma hemm l-ebda tagħrif kliniku li ġej minn studji komparattivi (studji randomizzati, bi blindagg doppju u kkontrollati), minn analiżi miġbura flimkien jew minn meta-analiżi li qabblu l-effikaċja ta' derivati terpeniċi użati permezz tar-rota rettali u ma hemm l-ebda studji disponibbli li ffukaw fuq it-trabi u t-tfal.

Riskji

Id-dejta ewlenija kienet miksuba minn rapporti spontanji, mil-letteratura u minn dejta pre-klinika. Is-CHMP irreveda għadd ta' pubblikazzjonijiet li kkonfermaw li derivati terpeniċi jistgħu jinduċu l-konvulzjonijiet fil-bnedmin. Kienu rrapurati għadd ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina, inkluż disturbi serji tas-sistema nervuża f' pazjenti pedjatriċi, inkluż konvulzjonijiet, aġitazzjoni, ngħas, ipersomnja, ipotonja, diżorjentament, u allucinazzjonijiet. Meta titqies il-klassifika tas-sistema tal-organi kollha, ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ADRs) rrapuratati kienu prinċipalment disturbi tas-sistema nervuża. Id-disturbi l-oħra kollha inkluż disturbi tal-ġilda u disturbi respiratorji kienu identifikati wkoll. Lezjonijiet rettali, inkluż ħruq fir-rektum, huma ta' thassib partikolari minħabba s-severità tagħhom u minħabba l-fatt li jirrapreżentaw fattur li jillimita d-dewmien tal-kura. Is-CHMP innota wkoll li jista' jiġi assunt nuqqas ta' rappurtar minħabba l-istatus bhala mediċina li tinxtara mingħajr riċetta tat-tabib. Finalment, ġew identifikati wkoll zbalji fit-tqassim jew amministrattivi b'kazijiet fejn is-suppożitorju mghoti/preskritt ma kienx addattat għall-età jew għall-piż tat-tfal.

Is-CHMP irreveda wkoll il-valutazzjoni Franciża dwar is-sigurtà dwar l-użu ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fit-tfal, li tlestiet f' Mejju 2010. Kienu identifikati total ta' 92 każ ta' ADRs fid-database nazzjonali tal-farmakovigilanza u mir-rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà,

b' madwar 82% (76/92) ta' dawn il-kazijiet li sehew fi tfal ta' anqas minn 30 xahar. Kienu rappurtati tletin każ relatati ma' disturbu newroloġiċi, u wiehed u għoxrin każ serju ta' relazzjoni plawsibbli. Għall-kazijiet fejn kien irrapportat il-hin għall-bidu, l-ADRs newroloġiċi sehew fil-ġurnata li fiha nbdiet il-kura. Żbalji fil-medikazzjoni kienu jinkludu 5 ADRs newroloġiċi. F'hafna kazijiet, żbalji fil-medikazzjoni kienu jinvolvu l-użu ta' formulazzjoni għat-tfal minflok il-formulazzjoni għat-trabi. Kienu nnotifikati sitt kazijiet ta' irritazzjoni lokali u każ wiehed ta' rectorrhagia b'riżultat favorevoli, flimkien ma' 12-il każ ta' ADRs tal-ġilda u 2 kazijiet ta' ADRs respiratorji.

Is-CHMP innota wkoll li d-derivati terpeniċi mgħotija permezz ta' rotta oħra (fil-ġilda u man-nifs) huma assoċjati ma' riskji ta' tossiċità lokali, newroloġika, u tal-ġilda. Filwaqt li jirrikonoxxi li t-tqabbil dirett ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fir-rigward ta' dawn l-aspetti huwa nieqes u li s-suppożitorji jistgħu jkunu alternattiva terapewtika fi tfal li ma jittollerawx kura permezz ta' ingwenti, is-CHMP kien tal-fehma li d-dejta disponibbli tikkonferma li l-profil ta' sigurtà ta' derivati terpeniċi użati permezz tar-rotta rettali fit-trabi u fit-tfal hija ta' thassib.

Minn perspettiva mekkanistika, abbażi tal-karatteristiċi farmakoloġiċi ta' derivati terpeniċi, dawn is-sustanzi huma komposti mhux polari (jew lipofiliċi) li juru affinità għal strutturi umani mhux polari. Dan huwa ta' thassib partikolari fit-tfal u t-trabi, li għandhom ammont żgħir ta' massa grassa, peress li dawn is-sustanzi minflok jaqsmu għal ġos-sistema nervuża ċentrali (CNS), prattikament l-unika struttura apolari f'dik l-età. Barra minn hekk, is-suppożitorji huma magħrufa li jaqsmu b'mod sistemiku, minhabba l-assorbiment tal-prodott permezz tal-membrana mukuża tar-rektum li hija partikularment ivvaskularizzata.

Is-CHMP innota wkoll li d-dejta limitata disponibbli kienet tagħmillha impossibbli li jiġi stabbilit jekk teżistix relazzjoni diretta bejn id-doża mgħotija u l-ADRs osservati. Is-CHMP ikkunsidra li dan huwa ta' thassib, speċjalment meta tikkunsidra kazijiet fejn tfal kienu esposti għal dożaġġ inadegwat jew għal formulazzjoni inadegwata tas-suppożitorju, per eżempju minhabba li l-ġenituri użaw suppożitorji mgħotija lil-tfal akbar fuq tfal iżgħar jew fuq trabi fil-familja.

Miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju

Fl-evalwazzjoni tiegħu, is-CHMP talab lill-MAHs sabiex jipproponu miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju biex jindirizzaw ir-riskji identifikati. Wara li evalwa l-proposti sottomessi mill-MAHs (inkluż l-introduzzjoni ta' twissijiet speċjali, limitu aktar baxx ta' piż, il-limitazzjoni tad-dewmien tal-kura, kontraindikazzjoni f'każ ta' storja ta' konvulżjonijiet jew ta' epilessija u l-enfazzjar tar-riskju ta' interazzjoni ma' prodotti oħra li fihom it-terpeniċi li jista' jirriżulta f'żieda fir-riskju ta' effetti newroloġiċi sekondarji), is-CHMP ikkunsidra li minbarra l-miżuri proposti, kien hemm il-htieġa ta' kontraindikazzjoni fi tfal ta' inqas minn 30 xahar sabiex il-profil tar-riskju ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi jiġi ġestit b'mod adegwat. Is-CHMP qies ukoll li kien meħtieġ li t-tul tal-kura jiġi ristrett fil-popolazzjoni pedjatrika approvata li kien baqa' għal 3 ijiem, minhabba r-riskju ta' hruq rettali u għal riskji relatati mal-ħżin ta' derivattivi terpeniċi fit-tessut u fil-moħħ (ir-rata tal-metabolizmu u l-eliminazzjoni mhijiex magħrufa, bħala konsegwenza tal-karatteristiċi lipofiliċi tagħhom) li jistgħu jwasslu għal disturbu newropsikoloġiċi.

Il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Wara li kkunsidra t-totalità tad-dejta sottomessa mill-MAHs relatata mal-użu ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fi tfal ta' anqas minn 30 xahar u ha in kunsiderazzjoni d-dejta identifikata matul ir-revizjoni Franċiża dwar is-sigurtà tal-2010, is-CHMP kien tal-fehma li s-suppożitorji li fihom derivati terpeniċi jistgħu jinduċu disturbu newroloġiċi, speċjalment konvulżjonijiet, fi tfal ta' taht it-30 xahar, minhabba l-immaturità tas-sistema nervuża ċentrali li tirriżulta f'suxxettibilità aktar għolja għal tossiċità newroloġika. Barra minn hekk, is-suppożitorji jistgħu jiġu assoċjati wkoll mar-riskju ta' hruq fir-rektum. Il-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju proposti mill-MAHs kienu kkunsidrati insuffiċjenti biex inaqqsu r-riskju newroloġiku għal livell aċċettabbli fi tfal iżgħar minn 30 xahar.

Intweriet effikaċja klinikament rilevanti limitata fil-popolazzjoni pedjatrika. Fi tfal iżgħar minn 30 xahar, ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effikaċja.

Bhala konsegwenza, billi ha f'kunsiderazzjoni r-riskju ta' tossicità newrologika u l-avvenimenti avversi ohra fil-popolazzjoni pedjatrika taht it-30 xahar, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fi tfal iżgħar minn 30 xahar mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet normali ta' użu.

Tibdil għall-informazzjoni dwar il-prodott (PI)

Is-CHMP evalwa l-proposti riveduti dwar il-PI sottomessi mill-MAHs. B' mod partikolari, ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-età minima varjaw mill-perjodu neonatali għal xi prodotti, sa xahar jew anki 6 xhur għal ohrajn. Sabiex jindirizza dawn id-divergenzi u billi ha f'kunsiderazzjoni r-riskju ta' żball fil-medikazzjoni relatat mal-età, is-CHMP iddeċieda li jarmonizza ċerti sezzjonijiet tat-testi tal-informazzjoni dwar il-prodott. It-tibdil ewlieni, miftiehem mis-CHMP u li għandu jiġi inkluż bhala rilevanti fil-PI tas-suppożitorji kollha li fihom derivati terpeniċi, skont il-firxa ta' età intenzjonata tal-prodott, kienu l-introduzzjoni tas-Sezzjoni 4.3 tal-kontraindikazzjonijiet fi tfal ta' taht it-30 xahar minhabba r-riskju ta' disturbi newrologiċi, speċjalment konvulzjonijiet, kif ukoll fi tfal bi storja ta' konvulzjonijiet bid-deni jew ta' epilessija u fi tfal bi storja reċenti ta' lezzjonijiet anorettali. Barra minn hekk, id-dewmien tal-użu ġie limitat għal 3 ijiem, minhabba riskji relatati mal-ħażna ta' derivati terpeniċi fit-tessuti u fil-moħħ u r-riskju ta' ħruq fir-rektum.

Konkluzjonijiet ġenerali

Biex jilhaq l-opinjoni tiegħu, is-CHMP ha f'kunsiderazzjoni t-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi f'popolazzjonijiet pedjatriċi, innota d-dejta limitata dwar l-effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika, in-nuqqas ta' dejta dwar l-effikaċja fi tfal iżgħar minn 30 xahar, it-tossicità newrologika magħrufa ta' derivati terpeniċi, ir-riskju ta' lezzjonijiet newrologiċi u lokali potenzjalment severi u r-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni li jirriżultaw mill-użu żbaljat ta' formulazzjonijiet għat-tfal fit-trabi.

Is-CHMP ikkonkluda li d-dejta tikkonferma t-ħassib li s-suppożitorji li fihom derivati terpeniċi jistgħu jinduċu disturbi newrologiċi, speċjalment konvulzjonijiet, fi tfal ta' taht it-30 xahar. Dan it-ħassib huwa msahħ mill-fatt li ma setgħat tiġi stabbilita l-ebda relazzjoni diretta bejn il-kwantità ta' derivati terpeniċi mġhotija u l-okkorrenza jew is-severità tal-avvenimenti avversi. L-evidenza klinika turi li t-tfal iżgħar minn 30 xahar huma aktar suxxettibbli għal disturbi newrologiċi minhabba l-immaturità tas-sistema nervuża ċentrali, li tirriżulta f'suxxettibilità oghla għal tossicità newrologika. Barra minn hekk, intweriet effikaċja klinikament rilevanti limitata fil-popolazzjoni pedjatrika u ebda dejta dwar l-effikaċja ma hija disponibbli fi tfal iżgħar minn 30 xahar. Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li s-suppożitorji li fihom derivati terpeniċi għandhom ikunu kontraindikati fi tfal iżgħar minn 30 xahar, kif ukoll fi tfal bi storja ta' epilessija jew ta' konvulzjonijiet bid-deni u fi tfal bi storja reċenti ta' lezzjonijiet anorettali. Is-CHMP kien tal-fehma li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq b'firxa wiesa' ta' età għandhom jiġu varjati biex jikkontraindikaw l-użu fi tfal iżgħar minn 30 xahar filwaqt li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq fejn l-unika firxa ta' età hija t-tfal iżgħar minn 30 xahar għandhom jiġu revokati.

Il-MAHs u s-CHMP qablu wkoll dwar it-test ta' komunikazzjoni 'Diretta minn professjonist tal-kura tas-sahħa', sabiex tinforma lil dawk li jippreskrivu dwar il-kontraindikazzjonijiet miftiehma hawn fuq li għandha tintbagħat lill-professjonisti rilevanti tal-kura tas-sahħa, inkluż lill-ispizjara.

Ir-raġunijiet għar-revoka jew għall-emenda tas-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq, kif applikabbli billi jittiehed kont tal-firxa ta' età tal-popolazzjoni approvata.

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli, inkluż ir-reviżjoni Franċiża dwar is-sigurtà tal-2010;
- Id-dejta dwar l-effikaċja ġenerali hija skarsa fil-popolazzjoni pedjatrika u nieqsa fi tfal iżgħar minn 30 xahar. Il-benefiċċju terapewtiku ġenerali tqies li huwa limitat;
- Reazzjonijiet avversi serji għall-mediċina inkluż avvenimenti newroloġiċi, prinċipalment konvulżjonijiet, ġew assoċjati mal-użu ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fi tfal taht it-30 xahar;
- Il-plawżibilità bijoloġika ta' zieda fit-tossiċità newroloġika fi tfal iżgħar minn 30 xahar kienet ikkunsidrata li kienet stabbilita minhabba l-immaturità tas-sistema nervuża ċentrali li tirriżulta f'suxxettibilità oġhla;
- Ma setgħat tiġi stabbilita l-ebda relazzjoni bejn l-ADR u d-doża u r-riskju ta' avvenimenti avversi newroloġiċi osservat ma setgħax jiġi indirizzat sew b' mizuri minbarra kontraindikazzjonijiet f'din il-popolazzjoni;
- Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' suppożitorji li fihom derivati terpeniċi fi tfal taht it-30 xahar mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet normali ta' użu u li l-użu tagħhom għandu għalhekk jiġi kontraindikati f'din il-popolazzjoni ta' età kif ukoll fi tfal bi storja ta' epilessija jew ta' konvulżjonijiet bid-deni u fi tfal bi storja reċenti ta' leżjonijiet anorettali;

is-CHMP irrakkomanda r-revoka jew il-varjazzjoni, kif applikabbli billi jittiehed kont tal-firxa ta' età fil-popolazzjoni approvata, tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għal suppożitorji li fihom derivati terpeniċi (ara Anness I). L-emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikkettar u l-Fuljetti ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III