

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO OU A ALTERAÇÃO DAS SECÇÕES RELEVANTES DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA EMA, CONFORME APLICÁVEL CONSIDERANDO A FAIXA ETÁRIA DA POPULAÇÃO APROVADA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de supositórios contendo derivados terpénicos (ver Anexo I)

Os supositórios contendo derivados terpénicos têm vindo a ser autorizados através de procedimentos nacionais na Europa desde a década de 50 e, actualmente, são autorizados e comercializados em sete Estados-Membros da UE. Os medicamentos estão normalmente indicados para o tratamento de suporte de distúrbios brônquicos agudos benignos (ligeiros), sobretudo tosse produtiva e não produtiva. Na sequência de uma revisão de segurança terminada em Maio de 2010 pela agência nacional de França destinada a investigar os potenciais riscos neurológicos, que consistem principalmente em convulsões, os supositórios contendo derivados terpénicos (incluindo cânfora, cineol, niaouli, tomilho selvagem, terpineol, terpinina, citral, mentol e óleos essenciais de pinho, eucalipto e terebentina) foram contra-indicados em França em crianças com menos de 30 meses e em crianças com antecedentes de convulsões febris ou epilepsia. Subsequentemente, em 27 de Outubro de 2010, a França submeteu uma notificação, que deu início a um procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com o objectivo de avaliar o potencial risco neurológico e respectivo impacto na relação risco-benefício dos supositórios contendo derivados terpénicos em crianças com menos de 30 meses. O procedimento teve início em Novembro de 2010.

O CHMP avaliou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM).

Mais especificamente, o CHMP analisou os dados relativos aos supositórios contendo cânfora, cineol (eucaliptol) e mentol, niaouli, *thymus vulgaris* e cineol, citral, cineol (eucaliptol), óleo essencial de pinho e guaiacol, terebentina e essência de pinho. O CHMP teve também em consideração a revisão de segurança de 2010 realizada pela agência nacional de França.

Benefícios

Nos Estados-Membros onde estão autorizados, os supositórios contendo derivados terpénicos são utilizados há décadas como tratamento para distúrbios brônquicos agudos benignos ou estados congestivos da orofaringe, sobretudo no caso da tosse não produtiva. A cânfora, o mentol e o eucaliptol são as substâncias mais estudadas de um ponto de vista pré-clínico e clínico. A eficácia baseia-se essencialmente na utilização tradicional destes medicamentos e é suportada por dados relativos às propriedades farmacodinâmicas e respectivos efeitos como medicamentos antitússicos e medicamentos anti-inflamatórios em modelos pré-clínicos. A maioria dos dados clínicos deriva tanto de estudos em aberto, como de dados da prática clínica ou pareceres de peritos. Contudo, não existem dados clínicos derivados de estudos comparativos (estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados), análises agregadas ou meta-análises que comparem a eficácia dos derivados terpénicos utilizados por via rectal e não está disponível qualquer estudo centrado em lactentes e crianças.

Riscos

Os dados principais foram obtidos de notificações espontâneas, da literatura e de dados pré-clínicos. O CHMP reviu uma série de publicações que confirmam que os derivados terpénicos podem induzir convulsões nos seres humanos. Foram notificadas diversas reacções adversas medicamentosas (RAM) em doentes pediátricos, incluindo distúrbios graves do sistema nervoso, como convulsões, agitação, sonolência, hipersónia, hipotonia, desorientação e alucinações. Tendo em conta todas as classes de sistemas de órgãos, as RAM notificadas foram essencialmente doenças do sistema nervoso. Foram igualmente identificados outros distúrbios, incluindo afecções dos tecidos cutâneos e doenças respiratórias. As lesões rectais, incluindo ardor rectal, são especialmente preocupantes devido à sua gravidade e na medida em que representam um factor limitante no que respeita à duração do tratamento. O CHMP tomou também conhecimento de que se pode presumir a existência de subnotificação, devido ao facto de os medicamentos poderem ser adquiridos sem receita médica. Por último, foram também identificados erros de dispensa ou administração em casos em que o supositório administrado/prescrito não era adequado à idade ou peso da criança.

O CHMP reviu também a avaliação de segurança levada a cabo pelas autoridades francesas relativa à utilização dos supositórios contendo derivados terpénicos em crianças, concluída em Maio de 2010. Foi identificado um total de 92 casos de RAM na base de dados de farmacovigilância nacional e nos Relatórios Periódicos de Segurança, verificando-se a ocorrência de cerca de 82% (76/92) destes casos em crianças com menos de 30 meses. Foram notificados trinta casos relacionados com distúrbios neurológicos e vinte e um casos graves com relação plausível. Quanto aos casos com indicação do tempo até à ocorrência, as RAM neurológicas ocorreram no dia do início do tratamento. Os erros de medicação incluíram 5 RAM neurológicas. Na maioria dos casos, os erros de medicação envolveram a utilização de uma formulação pediátrica em vez da formulação para lactentes. Foram notificados seis casos de irritação local e um caso de rectorragia com resultado favorável, juntamente com 12 casos de RAM cutâneas e 2 casos de RAM respiratórias.

O CHMP tomou também conhecimento de que os derivados terpénicos administrados por outra via de administração (cutânea e inalada) estão associados a riscos de toxicidade neurológica, cutânea e local. Apesar de reconhecer que faltam comparações directas de supositórios contendo derivados terpénicos relativamente a estes aspectos e que os supositórios podem ser uma alternativa terapêutica em crianças que não toleram tratamento com pomadas, o CHMP considerou que os dados disponíveis confirmam que o perfil de segurança dos derivados terpénicos utilizados por via rectal em lactentes e crianças é preocupante.

De um ponto de vista mecanístico, com base nas propriedades farmacológicas dos derivados terpénicos, estas substâncias são compostos não polares (ou lipofílicos) que apresentam afinidade para as estruturas não polares do organismo humano. Este facto é particularmente preocupante em crianças e lactentes, com massa gorda reduzida, na medida em que estas substâncias passam para o sistema nervoso central, que é praticamente a única estrutura apolar nessa idade. Além disso, os supositórios são conhecidos pela sua distribuição sistémica, devido à absorção do medicamento através da membrana mucosa rectal, que é significativamente vascularizada.

O CHMP tomou igualmente conhecimento de que os dados limitados disponíveis impossibilitaram o estabelecimento de uma relação directa entre a dose administrada e as RAM observadas. O CHMP considerou este facto particularmente preocupante, sobretudo nos casos em que as crianças foram expostas a uma formulação em supositório ou dosagem inadequada, por exemplo, por os pais terem utilizado supositórios destinados a crianças mais velhas em crianças mais novas ou lactentes da família.

Medidas de minimização dos riscos

Na avaliação realizada, o CHMP solicitou aos titulares das AIM que propusessem medidas de minimização dos riscos para abordar os riscos identificados. Depois de avaliar as propostas apresentadas pelos titulares das AIM (incluindo a introdução de advertências especiais, um limite de peso mais baixo, a limitação da duração do tratamento, uma contra-indicação em caso de antecedentes de convulsões ou epilepsia e acentuar o risco de interacção com outros medicamentos contendo derivados terpénicos que possa resultar num aumento do risco de efeitos secundários neurológicos), o CHMP considerou que, além das medidas propostas, era necessária uma contra-indicação em crianças com menos de 30 meses para uma gestão adequada do perfil de risco dos supositórios contendo derivados terpénicos. O CHMP considerou também necessário restringir a duração do tratamento na restante população pediátrica aprovada a 3 dias devido ao risco de ardor rectal e aos riscos relacionados com o depósito de derivados terpénicos nos tecidos e cérebro (a taxa de metabolismo e eliminação é desconhecida, em consequência das suas propriedades lipofílicas), que podem causar distúrbios neuropsicológicos.

Relação risco-benefício

Depois de analisar a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das AIM relacionados com a utilização de supositórios contendo derivados terpénicos em crianças com menos de 30 meses e tendo em conta os dados identificados durante a revisão de segurança de 2010 realizada pelas autoridades francesas, o CHMP considerou que os supositórios contendo derivados terpénicos podem induzir

distúrbios neurológicos, sobretudo convulsões, em crianças com menos de 30 meses, devido à imaturidade do sistema nervoso central que resulta numa maior susceptibilidade à toxicidade neurológica. Além disso, os supositórios podem estar igualmente associados ao risco de ardor rectal. As medidas de minimização dos riscos propostas pelos titulares das AIM são consideradas insuficientes para reduzir o risco neurológico para um nível aceitável em crianças com menos de 30 meses.

Foi demonstrada uma eficácia clinicamente relevante limitada na população pediátrica. Em crianças com menos de 30 meses não estão disponíveis dados sobre a eficácia.

Por esse motivo, tendo em conta o risco de toxicidade neurológica e outros acontecimentos adversos na população pediátrica, o CHMP considerou que a relação risco-benefício dos supositórios contendo derivados terpénicos em crianças com menos de 30 meses não é positiva nas condições normais de utilização.

Alterações a nível da Informação do Medicamento (IM)

O CHMP avaliou as propostas de IM revistas apresentadas pelos titulares das AIM. Mais especificamente, as recomendações em termos de idade mínima variaram desde o período neonatal no caso de alguns medicamentos, até 1 ou mesmo 6 meses de idade no caso de outros. Para abordar estas divergências e tendo em conta o risco de erro de medicação relacionado com a idade, o CHMP decidiu harmonizar a redacção de determinadas secções da Informação do Medicamento. As principais alterações, acordadas pelo CHMP e a serem incluídas conforme adequado na IM relativa a todos os supositórios contendo derivados terpénicos, de acordo com a faixa etária prevista para o medicamento, incluíram a introdução na Secção 4.3 de contra-indicações relativas a crianças com menos de 30 meses devido ao risco de distúrbios neurológicos, sobretudo convulsões, bem como em crianças com antecedentes de convulsões febris ou epilepsia e em crianças com história recente de lesões anorrectais. Além disso, a duração da utilização foi limitada a 3 dias, devido aos riscos relacionados com a acumulação dos derivados terpénicos nos tecidos e no cérebro e ao risco de ardor rectal.

Conclusão geral

Para elaborar o seu parecer, o CHMP teve em consideração a totalidade dos dados disponíveis relacionados com a segurança dos supositórios contendo derivados terpénicos em populações pediátricas, tomando conhecimento dos dados de eficácia limitados na população pediátrica, da ausência de dados sobre a eficácia em crianças com menos de 30 meses, da toxicidade neurológica conhecida dos derivados terpénicos, do risco de lesões neurológicas e locais potencialmente graves e do risco de erros de medicação decorrentes da utilização errada das formulações para crianças em lactentes.

O CHMP concluiu que os dados confirmam as preocupações de que os supositórios contendo derivados terpénicos podem induzir distúrbios neurológicos, sobretudo convulsões, em crianças com menos de 30 meses. Estas preocupações são reforçadas pelo facto de não ter sido possível estabelecer qualquer relação directa entre a quantidade de derivados terpénicos administrados e a ocorrência ou gravidade dos acontecimentos adversos. A evidência clínica mostra que as crianças com menos de 30 meses apresentam uma maior predisposição para distúrbios neurológicos devido à imaturidade do sistema nervoso central, o que resulta numa maior susceptibilidade à toxicidade neurológica. Além disso, foi demonstrada uma eficácia clinicamente relevante limitada na população pediátrica, não estando disponíveis dados sobre a eficácia em crianças com menos de 30 meses. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a utilização de supositórios contendo derivados terpénicos deve ser contra-indicada em crianças com menos de 30 meses, bem como em crianças com antecedentes de epilepsia ou convulsões febris e em crianças com história recente de lesões anorrectais. O CHMP considerou que as Autorizações de Introdução no Mercado com uma faixa etária ampla aprovada devem ser alteradas de modo a incluir a contra-indicação relativa à utilização em crianças com menos de 30 meses, ao passo que as Autorizações de Introdução no Mercado cuja única faixa etária aprovada corresponda a crianças com menos de 30 meses devem ser revogadas.

Os titulares das AIM e o CHMP chegaram igualmente a acordo relativamente à redacção de uma Comunicação Directa aos Médicos e Profissionais de Saúde, com o objectivo de informar os prescritores sobre as contra-indicações supracitadas, a qual deverá ser enviada aos profissionais de saúde relevantes, incluindo farmacêuticos.

Fundamentos para a revogação ou a alteração das secções relevantes dos Resumos das Características do Medicamento, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável considerando a faixa etária da população aprovada.

Considerando que

- O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis, incluindo a revisão de segurança realizada pelas autoridades francesas em 2010;
- Os dados globais sobre a eficácia são escassos na população pediátrica e ausentes em crianças com menos de 30 meses. O benefício terapêutico global foi considerado limitado;
- Têm sido associadas reacções adversas medicamentosas graves, incluindo reacções neurológicas, sobretudo convulsões, à utilização de supositórios contendo derivados terpénicos em crianças com menos de 30 meses;
- A plausibilidade biológica do aumento da toxicidade neurológica em crianças com menos de 30 meses foi considerada como tendo sido estabelecida devido à imaturidade do sistema nervoso central, o que resulta numa maior susceptibilidade;
- Não foi possível estabelecer qualquer relação entre a dose e as RAM e que não foi possível abordar adequadamente o risco de acontecimentos adversos neurológicos através de medidas que não as contra-indicações nesta população;
- O CHMP concluiu que a relação risco-benefício dos supositórios contendo derivados terpénicos em crianças com menos de 30 meses não é positiva nas condições normais de utilização e que, por conseguinte, a sua utilização deve ser contra-indicada nesta faixa etária, bem como em crianças com antecedentes de epilepsia ou convulsões febris e em crianças com história recente de lesões anorrectais;

o CHMP recomendou a revogação ou a alteração, conforme aplicável considerando a faixa etária da população aprovada, das Autorizações de Introdução no Mercado relativas aos supositórios contendo derivados terpénicos (ver Anexo I). As alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo encontram-se estabelecidas no Anexo III.