

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU REVOCAREA SAU MODIFICAREA
SECȚIUNILOR RELEVANTE ALE REZUMATELOR CARACTERISTICILOR
PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMA, DUPĂ CAZ,
ÎN FUNCȚIE DE GRUPA DE VÂRSTĂ A POPULAȚIEI APROBATE**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru supozitoarele care conțin derivați terpenici (vezi Anexa I)

Supozitoarele care conțin derivați terpenici au fost autorizate în Europa începând din anii '50 prin intermediul procedurilor naționale și sunt în prezent autorizate și comercializate în șapte state membre ale UE. Produsele sunt indicate, în mod normal, pentru tratamentul de susținere al tulburărilor bronhice acute benigne (ușoare), în special al tusei productive și neproductive. În urma unei evaluări de siguranță finalizate în mai 2010 de agenția națională franceză pentru investigarea potențialelor riscuri neurologice, reprezentate în principal de convulsii, supozitoarele care conțin derivați terpenici (între care camfor, cineol, niaouli, cimbru sălbatic, terpineol, terpină, citral, mentol și uleiuri esențiale din ace de pin, eucalipt și terebentină) au fost contraindicate în Franța la copii cu vârsta sub 30 de luni și la copii cu antecedente de convulsii febrile sau epilepsie. Franța a prezentat ulterior o notificare la 27 octombrie 2010, inițiind o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, pentru evaluarea potențialului risc neurologic și a impactului acestuia asupra raportului risc/beneficiu al supozitoarelor care conțin derivați terpenici la copii cu vârsta sub 30 de luni. Procedura a fost inițiată în noiembrie 2010.

CHMP a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP). Mai precis, CHMP a analizat datele referitoare la supozitoarele care conțin camfor, cineol (eucaliptol) și mentol, niaouli, *thymus vulgaris* și cineol, citral, cineol (eucaliptol), ulei esențial de pin și guaiacol, terebentină și esență de pin. De asemenea, CHMP a luat în considerare evaluarea de siguranță din 2010 desfășurată de agenția națională franceză.

Beneficii

În statele membre în care sunt autorizate, supozitoarele care conțin derivați terpenici sunt utilizate de mai multe decenii ca tratament pentru tulburările bronhice acute benigne sau stările congestive orofaringiene, în special pentru tusea neproductivă. Camforul, mentolul și eucaliptolul sunt substanțele cele mai studiate din punct de vedere preclinic și clinic. Eficacitatea se bazează în principal pe utilizarea tradițională a acestor produse și este confirmată de date referitoare la proprietățile farmacodinamice și de efectele acestora ca supresori ai tusei și medicamente antiinflamatoare la modele preclinice. Majoritatea datelor clinice sunt derivate din studii cu medicație cunoscută, precum și date din practica clinică sau expertize. Nu există însă date clinice obținute din studii comparative (studii randomizate, dublu-orb și controlate), analize comasate sau metaanalize care să compare eficacitatea derivaților terpenici utilizați pe cale rectală și nu sunt disponibile studii centrate pe sugari și copii.

Riscuri

Principalele date au fost obținute din raportări spontane, literatura de specialitate și datele preclinice. CHMP a evaluat o serie de publicații care confirmă faptul că derivații terpenici pot induce convulsii la om. Mai multe reacții adverse la medicamente, între care tulburări grave ale sistemului nervos, au fost raportate la copii, între care convulsii, agitație, somnolență, hipersomnie, hipotonie, dezorientare și halucinații. Luându-se în considerare toate clasele de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse la medicamente (RAM) raportate au fost, în principal, tulburări ale sistemului nervos. Au fost, de asemenea, identificate și alte tulburări, între care afecțiuni cutanate și tulburări respiratorii. Leziunile rectale, inclusiv arsurile rectale, reprezintă un motiv de îngrijorare deosebit din cauza severității lor și deoarece reprezintă un factor limitativ al duratei tratamentului. De asemenea, CHMP a observat că se poate presupune o raportare insuficientă datorită statutului fără prescripție medicală. În sfârșit, au fost, de asemenea, identificate erori de eliberare sau administrare, existând cazuri în care supozitorul administrat/prescris nu era adecvat pentru vârsta sau greutatea copilului.

CHMP a reexaminat, de asemenea, evaluarea de siguranță franceză privind utilizarea supozitoarelor care conțin derivați terpenici la copii, finalizată în mai 2010. În total au fost identificate 92 de cazuri de RAM în baza de date națională de farmacovigilență și în rapoartele periodice actualizate privind

siguranța, aproximativ 82% (76/92) din aceste cazuri apărând la copii cu vârsta sub 30 de luni. Au fost raportate treizeci de cazuri asociate tulburărilor neurologice și douăzeci și unu de cazuri grave cu o asociere plauzibilă. Pentru cazurile în care a fost raportat timpul până la declanșare, reacțiile adverse neurologice s-au produs în ziua inițierii tratamentului. Erorile de medicație au inclus 5 reacții adverse neurologice. În majoritatea cazurilor, erorile de medicație au presupus utilizarea unei formule pentru copii în locul formulei pentru sugari. Au fost observate șase cazuri de iritație locală și un caz de rectoragie cu rezultat favorabil, alături de 12 cazuri de reacții adverse cutanate și 2 cazuri de reacții adverse respiratorii.

CHMP a observat, de asemenea, că derivații terpenici administrați pe altă cale de administrare (cutanată și inhalatorie) sunt asociați cu riscuri de toxicitate neurologică, cutanată și locală. Recunoscând că lipsesc comparații directe cu privire la aceste aspecte între supozitoarele care conțin derivați terpenici și că supozitoarele ar putea fi o alternativă terapeutică la copiii care nu tolerează tratamentul cu unguente, CHMP a considerat că datele disponibile confirmă faptul că profilul de siguranță al derivaților terpenici utilizați pe cale rectală la sugari și copii reprezintă un motiv de îngrijorare.

Din punct de vedere mecanicist, pe baza proprietăților farmacologice ale derivaților terpenici, aceste substanțe sunt compuși non-polari (sau lipofili) care prezintă o afinitate pentru structurile non-polare ale organismului uman. Acest lucru prezintă un motiv de îngrijorare deosebit la copii și sugari, care au o masă adipoasă redusă, întrucât aceste substanțe trec în schimb în sistemul nervos central (SNC), practic singura structură apolară la această vârstă. De asemenea, se cunoaște că supozitoarele se distribuie sistemic, datorită absorbției produsului prin mucoasa rectală, care este deosebit de vascularizată.

De asemenea, CHMP a observat că datele disponibile limitate fac imposibilă stabilirea eventualei existențe a unei asocieri directe între doza administrată și RAM observate. CHMP a considerat că acest lucru prezintă motive de îngrijorare, în special dacă se iau în considerare cazurile în care copiii au fost expuși la o doză sau formulă inadecvată de supozitor, de exemplu, din cauza părinților care utilizează supozitoare eliberate pentru copii mai mari la alți copii mai mici sau la sugarii din familie.

Măsuri de reducere la minimum a riscului

În evaluarea sa, CHMP a invitat DAPP să propună măsuri de reducere la minimum a riscului pentru eliminarea riscurilor identificate. După evaluarea propunerilor prezentate de DAPP (incluzând introducerea de atenționări speciale, o limită de greutate inferioară, limitarea duratei tratamentului, o contraindicație în caz de antecedente de convulsii sau epilepsie și evidențierea riscului de interacțiune cu alte produse care conțin derivați terpenici ce ar putea duce la un risc crescut de efecte adverse neurologice), CHMP a considerat că, pe lângă măsurile propuse, este necesară o contraindicație la copiii cu vârsta sub 30 de luni pentru a gestiona în mod adecvat profilul de risc al supozitoarelor care conțin derivați terpenici. CHMP a considerat că este necesară, de asemenea, restricționarea la 3 zile a duratei tratamentului pentru restul populației pediatrice aprobate, din cauza riscului de arsuri rectale și a riscurilor asociate cu acumularea derivaților terpenici în țesuturi și creier (rata de metabolizare și eliminare este necunoscută, drept consecință a proprietăților lipofilice ale acestora), care pot cauza tulburări neurofiziologice.

Raportul risc/beneficiu

După analiza ansamblului de date prezentate de DAPP cu privire la utilizarea supozitoarelor care conțin derivați terpenici la copii cu vârsta sub 30 de luni și luând în considerare datele identificate în timpul evaluării de siguranță franceze din 2010, CHMP a considerat că supozitoarele care conțin derivați terpenici pot induce tulburări neurologice, în special convulsii, la sugari și copii cu vârsta sub 30 de luni, din cauza imaturității sistemului nervos central, ceea ce determină o mai mare susceptibilitate la toxicitatea neurologică. În plus, supozitoarele pot fi asociate și cu riscul de arsuri rectale. Măsurile de reducere la minimum a riscului propuse de DAPP nu au fost considerate suficiente pentru a reduce la un nivel acceptabil riscul neurologic la copiii cu vârsta sub 30 de luni.

S-a demonstrat o eficacitate clinică relevantă limitată la populația pediatrică. La copiii cu vârsta sub 30 de luni, nu sunt disponibile date de eficacitate.

În consecință, având în vedere riscul de toxicitate neurologică și alte reacții adverse la populația pediatrică, CHMP a considerat că profilul risc/beneficiu al supozitoarelor care conțin derivați terpenici la copiii cu vârsta sub 30 de luni nu este pozitiv în condiții normale de utilizare.

Modificări ale informațiilor despre produs (IP)

CHMP a evaluat propunerile pentru IP revizuite prezentate de DAPP. Mai precis, recomandările privind vârsta minimă au variat de la perioada neonatală pentru unele produse la vârsta de 1 sau chiar 6 luni pentru altele. Pentru a elimina aceste divergențe și luând în considerare riscul erorii de medicație asociat vârstei, CHMP a decis armonizarea anumitor puncte ale textelor de informații despre produs. Principalele modificări, acceptate de CHMP și care urmează a fi incluse, după caz, în IP pentru toate supozitoarele care conțin derivați terpenici, în funcție de grupa de vârstă prevăzută a produsului, au constat în introducerea la pct. 4.3 a contraindicațiilor la copii cu vârsta sub 30 de luni din cauza riscului de tulburări neurologice, în special convulsii, precum și la copii cu antecedente de convulsii febrile sau epilepsie și la copii cu antecedente recente de leziuni anorectale. În plus, durata de utilizare a fost limitată la 3 zile, din cauza riscurilor asociate cu acumularea derivaților terpenici în țesuturi și la nivelul creierului și a riscului de arsuri rectale.

Concluzie generală

Pentru elaborarea avizului său, CHMP a luat în considerare ansamblul datelor disponibile referitoare la siguranța supozitoarelor care conțin derivați terpenici la populațiile pediatrice, luând notă de datele de eficacitate limitate la populația pediatrică, de absența datelor de eficacitate la copiii cu vârsta sub 30 de luni, de toxicitatea neurologică cunoscută a derivaților terpenici, de riscul de leziuni neurologice și locale potențial severe și de riscul de erori de medicație survenit în urma utilizării greșite a formulelor pentru copii la sugari.

CHMP a concluzionat că datele confirmă motivele de îngrijorare legate de faptul că supozitoarele care conțin derivați terpenici pot induce tulburări neurologice, în special convulsii, la copii cu vârsta sub 30 de luni. Aceste motive de îngrijorare sunt întărite de faptul că nu au putut fi stabilite asocieri directe între cantitatea de derivați terpenici administrați și apariția sau severitatea reacțiilor adverse. Dovezile clinice arată că copiii cu vârsta mai mică de 30 de luni sunt mai predispuși la tulburări neurologice din cauza imaturității sistemului nervos central, ceea ce duce la o mai mare susceptibilitate la toxicitatea neurologică. În plus, s-a demonstrat o eficacitate clinic relevantă limitată la populația pediatrică și nu sunt disponibile date de eficacitate la copiii cu vârsta sub 30 de luni. Prin urmare, CHMP a concluzionat că utilizarea supozitoarelor care conțin derivați terpenici trebuie contraindicată la copiii cu vârsta sub 30 de luni, precum și la copiii cu antecedente de epilepsie sau convulsii febrile și la copiii cu antecedente recente de leziuni anorectale. CHMP a considerat că autorizațiile de punere pe piață cu o grupă de vârstă aprobată extinsă trebuie modificate, pentru a contraindica utilizarea la copii cu vârsta sub 30 de luni, iar autorizațiile de punere pe piață în care singura grupă de vârstă aprobată o reprezintă copiii cu vârsta sub 30 de luni trebuie revocate.

De asemenea, DAPP și CHMP au căzut de acord asupra formulării unei „comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății”, pentru a informa medicii prescriptori asupra contraindicațiilor stabilite mai sus, urmând a fi trimisă profesioniștilor relevanți din domeniul sănătății, inclusiv farmaciștilor.

Motive pentru revocarea sau modificarea secțiunilor relevante ale rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului autorizațiilor de punere pe piață, după caz, în funcție de grupa de vârstă a populației aprobate.

Întrucât

- CHMP a analizat ansamblul datelor disponibile, inclusiv evaluarea de siguranță franceză din 2010;
- Datele globale de eficacitate sunt puține la populația pediatrică și absente la copiii cu vârsta sub 30 de luni. Beneficiul terapeutic general a fost considerat limitat;
- Reacții adverse grave la medicamente, inclusiv evenimente neurologice, în principal convulsii, au fost asociate cu utilizarea de supozitoare care conțin derivați terpenici la copii cu vârsta sub 30 de luni;
- Plauzibilitatea biologică a toxicității neurologice crescute la copii cu vârsta sub 30 de luni a fost considerată stabilită având în vedere imaturitatea sistemului nervos central, care duce la o mai mare susceptibilitate;
- Nu a putut fi stabilită o asociere între doză și RAM, iar riscul observat de reacții adverse neurologice nu a putut fi eliminat în mod adecvat prin alte măsuri în afară de contraindicații la această populație;
- CHMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu al supozitoarelor care conțin derivați terpenici la copii cu vârsta sub 30 de luni nu este pozitiv în condiții normale de utilizare și că utilizarea lor trebuie deci contraindicată la populația de această vârstă, precum și la copiii cu antecedente de epilepsie sau convulsii febrile și la copiii cu antecedente recente de leziuni anorectale;

CHMP a recomandat revocarea sau modificarea, după caz, în funcție de grupa de vârstă a populației aprobate, a autorizațiilor de punere pe piață pentru supozitoare care conțin derivați terpenici (vezi Anexa I). Modificările secțiunilor relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului sunt prezentate în Anexa III.