

Приложение II

**Научни заключения
и подробно обяснение на научните основания за разликите
спрямо препоръката на PRAC**

Научни заключения и подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC

Кодеин, познат също като метилморфин, се свързва с μ -опиоидните рецептори, водейки до аналгезия и еуфория, както и до потискане на дишането, миоза и намален стомашен мотилитет. Освен употребата му като аналгетик за облекчаване на болка се използва също за симптоматично лечение на кашлица и/или настинка.

През 2013 г. кодеин е предмет на процедура за сезиране пред PRAC по член 31¹ за показанието облекчаване на болка при педиатричната популация (за краткост „деца“) поради опасения за опиоидна токсичност и поради липсата на последователни мерки за свеждане на риска до минимум. Процедурата започва вследствие на описани в литературата случаи на фатално или животозастрашаващо потискане на дишането, когато кодеин се прилага при деца след аденоидектомия/тонзилектомия за лечение на обструктивна сънна апнея.

След като разгледа всички налични към момента данни, PRAC заключи, че кодеин остава ефективен аналгетик за лечение на акутна умерена болка при деца на възраст над 12 години, за която се счита, че не може да бъде облекчена чрез други аналгетици. В допълнение PRAC заключи, че кодеин трябва да е противопоказан при педиатрични пациенти на възраст под 18 години, подложени на тонзилектомия и/или аденоидектомия за синдром на обструктивна сънна апнея, както и при жени по време на кърмене и при пациенти, за които е известно, че са свръхбързи метаболитизатори на CYP2D6. PRAC счита също, че употребата на кодеин за облекчаване на болка може да е свързана със сериозни нежелани реакции на опиоидна токсичност поради променливия и непредсказуем метаболитизъм на кодеин в морфин, особено при педиатричната популация на възраст под 12 години, и поради това кодеин не трябва да се прилага при тази популация. По подобен начин не се препоръчва употребата на кодеин при деца, чието дишане може да е компрометирано, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или тежки хирургични процедури. Симптомите на морфинова токсичност може да се увеличат в такъв контекст.

Предмет на настоящата процедура за сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, инициирана от Германския национален компетентен орган (BfArM) на 2 април 2014 г., е употребата на кодеин при педиатрични пациенти за показанията кашлица и/или настинка, тъй като горепосочените мерки за свеждане на риска до минимум са приложими и за тези показания.

PRAC започна преразглеждане на съотношението полза/риск на кодеин за лечение на кашлица и/или настинка при педиатрични пациенти. В преразглеждането са включени всички лекарствени продукти, съдържащи кодеин, разрешени за лечение на кашлица и/или настинка при педиатричната популация, включително единични и комбинирани продукти, разрешени за употреба в Европейския съюз.

PRAC извърши преглед на всички налични данни от различни източници: клинични изпитвания, обсервационни проучвания, мета-анализи, данни след разрешаването и допълнително публикувани данни в литературата относно употребата на съдържащи кодеин продукти при деца за лечение на кашлица и/или настинка. PRAC разгледа също данните от Европейската база данни относно лекарствената безопасност (Eudravigilance), от проучване на употребата на лекарството, касаещо моделите на предписване на кодеин, и проведе консултация с европейски организации на здравните специалисти и с Педиатричния комитет (PDCO).

¹ Article 31 pharmacovigilance referral for codeine used for management of pain in paediatric patients (EMA/H/A-31/1342) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Кашлицата представлява рефлексен отговор на механично, химическо или възпалително дразнене на трахеобронхиалното дърво. Има физиологичната функция да прочисти дихателните пътища от причиняващ обструкция или дразнене материал или да предупреди за вредни вещества във вдишания въздух.

Кодеин потиска рефлекс за кашлица чрез директно действие върху центъра на кашлицата в продълговатия мозък. Въпреки това в медицинската литература има малко клинични данни в подкрепа на ефикасността на кодеин при симптоматично лечение на кашлица и/или настинка, тъй като наличните към момента доказателства не показват, че кодеин е по-ефективен от плацебо за лечение на акутна кашлица при деца.

Като цяло могат да бъдат открити само четири публикувани проучвания, изследващи употребата на лекарства, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица при деца. Две проучвания (Kelly et al, 1963 и Jaffe et al, 1983), които не включват контролна група с плацебо, предполагат, че ефикасността на кодеин не е по-голяма от тази на другите противокашлични средства, но че честотата на нежеланите лекарствени реакции в групата с кодеин е по-висока, отколкото в групата със сравнителното лекарство. В рандомизирано клинично изпитване (Jaffe G et al, 1983) и в епидемиологично проучване (De Blasio F et al, 2012) не е показан значим ефект от лечението с кодеин на кашлица и/или настинка при деца. В допълнение друго рандомизирано клинично изпитване при деца (Taylor et al, 1993) на кодеин, декстрометорфан като активно сравнително средство и група с плацебо показва, че нито кодеин, нито декстрометорфан са значително по-добри от плацебо за симптоматично лечение на кашлица при деца на възраст под 12 години. През 2012 г. проучването Taylor et al е включено в прегледа на „Кохран“ на отпусканите без лекарско предписание медикаменти (OTC) за лечение на акутна кашлица при деца и възрастни в извънболничен контекст. В този преглед допълнително се посочват две рандомизирани, контролирани изпитвания, в които кодеин е изследван при възрастни (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): установено е, че кодеин не е по-ефективен от плацебо.

Следователно, данните относно ефикасността са ограничени, като липсват скорошни или утвърдени, контролирани научни проучвания, които ясно да подкрепят ползата от кодеин при разрешените показания кашлица и/или настинка за педиатричната популация.

В организма кодеин се превръща в морфин посредством ензима цитохром P450 2D6 (CYP2D6), което показва генетичен полиморфизъм. Хората обикновено се класифицират като лоши (PM), екстензивни (EM) или свръхбързи метаболитатори (UM), в зависимост от активността на ензима. Докато при EM или UM има риск от морфинова токсичност, при PM може да има повишен риск от липса на терапевтичен ефект. Непредсказуемият и променлив метаболизъм на кодеин при деца, регулиран от полиморфизма на CYP2D6, може да доведе при някои деца до сериозни нежелани реакции, свързани с морфин, напр. затруднено дишане или потискане на дишането, дори в границите на препоръчителните дози. Поради това продължава да е налице променлив риск за безопасността във всички възрастови групи на педиатричната популация. Прегледът на сериозни и фатални случаи при педиатрични пациенти от литературата, глобални бази данни относно лекарствената безопасност и регулаторните органи навежда на допускането, че е възможно потискащите дишането ефекти на кодеин оказват влияние за възникването на дихателни усложнения. Рискът от опиоидна токсичност е особено изявен при UM поради сериозните последствия, изразяващи се в потискане на дишането.

В публикуваната литература са открити общо четиринадесет съобщения за кодеинова интоксикация при деца, свързани с лечението на кашлица и дихателна инфекция. Прегледът на тези случаи показва, че четири от случаите имат фатален изход. Всички останали случаи са животозастрашаващи, но завършват с пълно възстановяване. Възрастта на децата е в диапазона от 17 дни до 6 години. Анализите на данните от базата данни Eudravigilance установяват общо 50

случая, които може да са свързани с опиоидна токсичност, от които 31 случая са при деца, по-малки от 6 години (включително 4 фатални случая), 7 случая при деца, по-големи от 6 и по-малки от 12 години (включително 1 фатален случай), а останалите 12 случая са при деца, по-големи от 12 и по-малки от 18 години (включително 1 фатален случай). Като цяло по-голямата част (38/50) от случаите са при пациенти на възраст под 12 години и 6 случая са фатални.

От една страна, PRAC приема, че остават несигурности относно определянето на конкретните педиатрични популации с по-висок риск и относно влиянието на възрастта върху метаболизма на кодеин, но от друга, становището на Комитета е, че новородените, прохождащите деца и малките деца могат да са по-уязвими от опиоидната токсичност и поради това са в особен риск от животозастрашаващо потискане на дишането. PRAC отчита, че ензимните системи, отговорни за метаболизма на кодеин при деца на възраст над 12 години, могат да се смятат за сравними с тези на възрастните.

Също така PRAC отбелязва, че кашлицата, свързана с инфекции на горните дихателни пътища, е главната причина за кашлицата при деца. Повечето дихателните инфекции, придружени с кашлица, при деца са причинени от вирусни инфекции, които се самоограничават и продължават само няколко дни, като при хронична кашлица лечението трябва да е насочено към основното заболяване^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). В такъв клиничен контекст не се очаква употребата на кодеин да доведе до значима полза, а установените рискове могат да са със сериозни последици. Въз основа на всичко горепосочено, PRAC препоръчва ограничения на употребата на кодеин за лечение на кашлица и/или настинка при педиатричната популация. PRAC счита, че при децата на възраст под 12 години има особен риск от животозастрашаващо потискане на дишането и поради това употребата на кодеин при деца на възраст под 12 години е противопоказана. Освен това PRAC счита, че кодеин не е препоръчителен за деца на възраст от 12 до 18 години, чиито дихателни функции могат да са компрометирани, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или тежки хирургични процедури, тъй като е възможно тези заболявания да влошат симптомите на морфинова токсичност.

В допълнение PRAC препоръчва подходящите мерки за свеждане на риска до минимум от предходното сезиране да бъдат приложени и по отношение на употребата на кодеин за симптоматично лечение на кашлица и/или настинка. Това включва противопоказание при пациенти на всякаква възраст, за които е известно, че са свръхбързи метаболитори на CYP2D6, и при кърмещи жени на всички възрасти. В тази връзка PRAC отбелязва, че всички лекарствени продукти, съдържащи кодеин, разрешени за употреба при възрастни, независимо от показанието, трябва да включват тези противопоказания в данните върху етикета. Поради това PRAC предлага националните компетентни органи на държавите членки на ЕС да предприемат необходимите действия за актуализиране на информацията за съдържащите кодеин лекарствени продукти, разрешени само за възрастни, с противопоказанията.

PRAC счита също, че рискът от случайно предозиране (четири установени случая) може да се сведе до минимум чрез употребата на опаковки, защитени от деца (CRC). Поради това PRAC препоръчва опаковки, защитени от деца (CRC), за всички перорални течни форми на лекарствените продукти, съдържащи кодеин.

След като отбелязва всичко горепосочено, PRAC заключи, че съотношението полза/риск на съдържащите кодеин лекарствени продукти, показани при кашлица и/или настинка при деца,

² American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 'Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children', Pediatrics 1997;99:918-20.

³ American Academy of Pediatrics. AAP Publications Retired or Reaffirmed, October 2006. Pediatrics 2007;119(2):405.

остава благоприятно при одобрените ограничения, противопоказания, предупреждения и други промени в информацията за продукта, както е посочено в Приложение III към становището.

Цялостно заключение и основания за промяната в условията на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствената безопасност на лекарствените продукти, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица и/или настинка при деца.
- PRAC разгледа наличните данни относно безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица и/или настинка при деца във връзка с риска от опиоидна токсичност. Това включва отговорите на ПРУ, публикуваните в литературата данни, постъпили след първоначалното разрешаване за употреба, и консултации със здравни специалисти и други експерти.
- PRAC счита, че има ограничени доказателства в подкрепа на ефикасността на кодеин при кашлица и настинка, както и че като цяло това са самоограничаващи се заболявания. Насоките за лечение препоръчват лечение на персистираща хронична кашлица при педиатрични пациенти въз основа на етиологията.
- След преглед на наличните доказателства, и по-конкретно на риска от сериозни нежелани лекарствени реакции на опиоидна токсичност при деца, на характера на заболяването и на становищата на клиничните специалисти, PRAC счита, че употребата на лекарствени продукти, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица и/или настинка не се препоръчва при педиатричната популация.
- Освен това PRAC счита, че наличните към момента доказателства показват, че при деца на възраст под 12 години има особен риск от животозастрашаващо потискане на дишането, и поради това заключи, че употребата на лекарствени продукти, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица и/или настинка е противопоказано при деца на възраст под 12 години. PRAC счита още, че употребата на кодеин не се препоръчва при деца на възраст от 12 до 18 години с компрометирани дихателни функции.
- Съгласно ограниченията, въведени по време на процедурата за сезиране относно употребата на кодеин за облекчаване на болка при деца, PRAC заключи също, че всички лекарствени продукти, съдържащи кодеин, за лечението на кашлица и/или настинка трябва да са противопоказани при жени по време на кърмене, както и при пациенти, за които е известно, че са свръхбързи метаболитори на CYP2D6.

Вследствие PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица и/или настинка при деца остава благоприятно при добавяне на ограниченията, предупрежденията и другите одобрени промени в информацията за продукта.

Поради това PRAC препоръча промяната в условията на разрешението за употреба за лекарствените продукти, съдържащи кодеин, за лечение на кашлица и/или настинка при деца, както е посочено в Приложение I, като за целта в Приложение III от препоръката на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката.

2 – Подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласи с цялостните научни заключения и основанията за препоръката.

В същото време, CMDh счита, че с оглед на препоръчаните противопоказания за употребата на кодеин за лечение на кашлица и/или настинка при деца на възраст под 12 години, може да се наложи някои разрешения за употреба да бъдат отменени. Поради това в допълнение към препоръката на PRAC за промяна на разрешенията за употреба CMDh прие също, че ако разрешението за употреба не може да бъде променено съгласно условията на споразумението на CMDh, държавите членки могат да обмислят отмяната му.

Освен това CMDh счита, че е необходима малка промяна в предложената формулировка на точки 4.2 и 4.6 от кратката характеристика на продукта (КПХ) и на точка 2 от листовката (PL), за да се улесни практическото изпълнение на национално ниво, предвид диапазона на комбинирани продукти, включени в процедурата. Поради това, когато в тези точки от КПХ се посочва кодеин и лекарственият продукт е комбинация от кодеин и други активни вещества, текстът се променя с оглед да включва свободно избраното име на тези продукти, вместо международното непатентовано име (INN) „кодеин“.

Освен това CMDh отбелязва, в съответствие с препоръчаното от PRAC, че противопоказанието при кърмещи жени на всички възрасти трябва да важи и за всички лекарствени продукти, съдържащи кодеин, разрешени за употреба при възрастни, независимо от показанието. Поради това на национално ниво трябва да се обмисли включване на това противопоказание в информацията за лекарствения продукт, съдържащи кодеин, разрешени за употреба само при възрастни, чрез подаване на заявление за промяна от съответните притежатели на разрешения за употреба.

CMDh счита също, че рискът от случайно предозиране (четири установени случая) може да се сведе до минимум чрез употребата на опаковки, защитени от деца (CRC), за всички течни перорални форми на лекарствения продукт, съдържащи кодеин. Поради това притежателите на разрешения за употреба за перорални форми на лекарствени продукти, съдържащи кодеин, трябва да обсъдят с националните компетентни органи в държавите членки приложимостта на тези мерки за свеждане на риска до минимум на тяхна територия.

Споразумение на CMDh

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласи с цялостните научни заключения на PRAC и прие, че разрешението(ята) за употреба на лекарствения продукт, съдържащи кодеин, трябва да бъдат отменени или променени, според случая.

Графикът за изпълнение на споразумението е поместен в Приложение IV.