

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Codein, auch bekannt als Methymorphin, bindet an  $\mu$ -Opioidrezeptoren, um Schmerzlinderung und Euphorie sowie Atemdepression, Miosis und reduzierte Magenmotilität hervorzurufen. Neben seiner Anwendung als Schmerzmittel wird es auch für die symptomatische Behandlung von Husten und/oder Erkältung eingesetzt.

Codein war im Jahr 2013 Gegenstand einer Befassung des PRAC<sup>1</sup> gemäß Artikel 31 hinsichtlich der Anwendung zur Schmerzlinderung in der pädiatrischen Patientenpopulation (im Folgenden „Kinder“ genannt) aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Opioidtoxizität und des Mangels an einheitlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, die infolge von in der Literatur beschriebenen Fällen tödlicher oder lebensbedrohlicher Atemdepression geäußert wurden, in denen Codein Kindern nach einer Adenoidektomie/Tonsillektomie gegen obstruktive Schlafapnoe verabreicht wurde.

Nach Berücksichtigung aller zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass Codein bei Kindern über zwölf Jahre zur Behandlung akuter mittelstarker Schmerzen, die als durch andere Schmerzmittel nicht linderbar erachtet werden, weiterhin ein wirksames Schmerzmittel ist. Der PRAC kam außerdem zu dem Schluss, dass Codein gegen das obstruktive Schlafapnoesyndrom bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren, die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie unterziehen, sowie bei Frauen während der Stillzeit und bei Patienten, die bekanntermaßen CYP2D6-bedingte ultraschnelle Metabolisierer sind, kontraindiziert sein sollte. Der PRAC war ferner der Auffassung, dass die Anwendung von Codein zur Schmerzlinderung aufgrund der variablen und nicht vorhersehbaren Verstoffwechslung von Codein zu Morphin mit schwerwiegenden, durch die Opioidtoxizität bedingten unerwünschten Ereignissen einhergehen könnte, insbesondere in der pädiatrischen Patientenpopulation unter zwölf Jahren, und dass Codein daher bei dieser Population nicht angewendet werden sollte. Gleichermaßen wurde nicht empfohlen, Codein bei Kindern anzuwenden, deren Atmung beeinträchtigt sein könnte, einschließlich bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungen, multiplem Trauma oder bei Kindern, die sich umfangreichen chirurgischen Verfahren unterziehen bzw. unterzogen haben. Die Symptome der Morphintoxizität können unter diesen Umständen verstärkt sein.

Das vorliegende Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG betrifft die Anwendung von Codein bei pädiatrischen Patienten für die Husten- und/oder Erkältungsindikationen und wurde am 2. April 2014 durch die in Deutschland zuständige nationale Behörde (BfArM) eingeleitet, weil die oben genannten Maßnahmen zur Risikominimierung auch auf diese Indikationen anwendbar sind.

Der PRAC leitete eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Codein zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei pädiatrischen Patienten ein. Alle Codein-haltigen Arzneimittel, die zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung in der pädiatrischen Patientenpopulation zugelassen sind, einschließlich in der Europäischen Union zugelassener Einzel- und Kombinationspräparate, sind in dieser Überprüfung enthalten.

Der PRAC prüfte alle verfügbaren Daten aus verschiedenen Quellen: klinischen Studien, Beobachtungsstudien, Metaanalysen, nach Markteinführung gesammelten Daten und weiteren veröffentlichten Daten aus der Literatur zur Anwendung von Codein-haltigen Produkten bei Kindern zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung. Der PRAC berücksichtigte außerdem Daten aus der europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank (Eudravigilance) sowie eine Studie zur Arzneimittelanwendung über das Verschreibungsmuster von Codein und führte eine Konsultation mit

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

europäischen Organisationen für medizinisches Fachpersonal und mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) durch.

Der Hustenreflex ist eine Reaktion auf eine mechanische, chemische oder entzündungsbedingte Reizung des Tracheobronchialbaums. Er dient als physiologische Funktion zur Befreiung der Atemwege von obstruktiven oder reizenden Materialien oder zur Warnung vor schädlichen Stoffen in der eingeatmeten Luft.

Codein unterdrückt den Hustenreflex, indem es direkt auf das Hustenzentrum im verlängerten Mark (Medulla oblongata) wirkt. Es liegen jedoch in der medizinischen Literatur nur begrenzte klinische Daten vor, um die Wirksamkeit von Codein bei der symptomatischen Behandlung von Husten und/oder Erkältung zu stützen, da laut der aktuellen Datenlage Codein bei akutem Husten bei Kindern nicht wirksamer ist als Placebo.

Es konnten insgesamt lediglich vier veröffentlichte Studien ermittelt werden, die die Anwendung von Codein-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Husten bei Kindern untersuchen. Zwei Studien (Kelly et al, 1963 und Jaffe et al, 1983), die keine Placebo-Kontrollgruppe umfassten, legten nahe, dass Codein keine größere Wirksamkeit aufwies als die anderen Hustenmittel, dass jedoch die Inzidenz von Nebenwirkungen in der Codeingruppe höher war als in den Gruppen mit den Vergleichspräparaten. In einer randomisierten klinischen Studie (Jaffe G et al, 1983) und in einer epidemiologischen Studie (De Blasio F et al, 2012) wurde keine signifikante Wirkung der Behandlung mit Codein gegen Husten und/oder Erkältung bei Kindern gezeigt. In einer weiteren randomisierten klinischen Studie (Taylor et al, 1993) bei Kindern, die eine Codein-Gruppe, eine Gruppe mit Dextromethorphan als aktives Vergleichspräparat sowie eine Placebogruppe umfasste, wurde gezeigt, dass weder Codein noch Dextromethorphan bei der symptomatischen Behandlung von Husten bei Kindern unter zwölf Jahren eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo aufwiesen. Im Jahr 2012 war die Taylor-et-al-Studie Teil einer Cochrane-Überprüfung von rezeptfreien/frei verkäuflichen Arzneimitteln gegen akuten Husten bei Kindern und Erwachsenen im ambulanten Behandlungskontext; im Rahmen dieser Überprüfung wurden zusätzlich zwei randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, in denen Codein an Erwachsenen getestet (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997) und für Codein keine höhere Wirksamkeit als für Placebo gezeigt wurde.

Die Wirksamkeitsdaten sind daher begrenzt und es liegen keine aktuellen und fundierten kontrollierten wissenschaftlichen Studien vor, die den Nutzen von Codein in den zugelassenen Indikationen für Husten und/oder Erkältung für die pädiatrische Patientenpopulation eindeutig stützen.

Codein wird im Körper durch das Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), ein Enzym, das einen genetischen Polymorphismus aufweist, in Morphin umgewandelt. Einzelne Menschen werden je nach der Aktivität des Enzyms für gewöhnlich als langsame Metabolisierer, schnelle (oder extensive) Metabolisierer oder ultraschnelle Metabolisierer eingestuft. Während bei den schnellen und ultraschnellen Metabolisierern das Risiko einer Morphintoxizität vorliegt, weisen langsame Metabolisierer möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer mangelnden therapeutischen Wirkung auf. Die unvorhersehbare und variable Verstoffwechslung von Codein bei Kindern, die durch den Polymorphismus von CYP2D6 bestimmt wird, kann dazu führen, dass bei manchen Kindern selbst bei Anwendung der empfohlenen Dosierungen morphinbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, wie z. B. Atembeschwerden oder Atemdepression. Dies stellt daher bei allen pädiatrischen Altersgruppen weiterhin ein variables Sicherheitsrisiko dar. Eine Überprüfung der schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Fälle bei pädiatrischen Patienten aus der Literatur, globalen Pharmakovigilanz-Datenbanken und dem Informationsfundus der Zulassungsbehörden legt nahe, dass die dämpfende Wirkung von Codein auf das Atemzentrum mit der Inzidenz von Atemwegskomplikationen korreliert. Das Risiko einer Opioidtoxizität ist aufgrund der durch sie verursachten schwerwiegenden Atemdepression bei ultraschnellen Metabolisierern besonders ausgeprägt.

Insgesamt wurden in der veröffentlichten Literatur 14 Fälle von Codeinvergiftungen bei Kindern identifiziert, die im Zusammenhang mit der Behandlung von Husten und Atemwegsinfektionen standen. Laut einer Prüfung dieser Fälle verliefen vier davon tödlich. Alle übrigen Fälle waren zwar lebensbedrohlich, dennoch konnte bei allen eine vollständige Genesung erreicht werden. Die Kinder waren in einem Alter von 17 Tagen bis sechs Jahren. Anhand Datenanalysen aus der Eudravigilance-Datenbank wurden insgesamt 50 Fallberichte identifiziert, die mit Opiattoxizität in Verbindung gebracht werden konnten. 31 dieser Fälle traten bei Patienten unter sechs Jahren (einschließlich vier tödlicher Fälle) auf, 7 Fälle traten bei Patienten über sechs und unter zwölf Jahren (einschließlich 1 tödlichen Falls) auf und die übrigen 12 Fälle traten bei Patienten über zwölf und unter 18 Jahren (einschließlich 1 tödlichen Falls) auf. Insgesamt trat die Mehrheit der Fälle (38/50) bei Patienten unter zwölf Jahren auf; 6 davon verliefen tödlich.

Der PRAC nahm zwar zur Kenntnis, dass hinsichtlich der Identifizierung bestimmter pädiatrischer Patientenpopulationen, die ein höheres Risiko aufweisen, sowie in Bezug auf die Auswirkungen des Alters auf die Verstoffwechslung von Codein noch Unklarheiten bestehen, war jedoch der Meinung, dass Neugeborene, Kleinkinder und junge Kinder möglicherweise schutzloser gegen eine Opioidtoxizität sind und bei ihnen daher ein besonders hohes Risiko einer lebensbedrohlichen Atemdepression besteht. Der PRAC berücksichtigte, dass die für die Verstoffwechslung von Codein verantwortlichen Enzymsysteme bei Kindern über zwölf Jahre mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind.

Der PRAC stellte außerdem fest, dass Infektionen der oberen Atemwege die Hauptursache für Husten bei Kindern darstellen. Die überwiegende Mehrheit der mit Husten einhergehenden Atemwegsinfektionen bei Kindern werden durch Virusinfektionen verursacht, die selbstlimitierend sind und nur einige Tage andauern; bei chronischem Husten hingegen sollte die Behandlung auf die Grunderkrankung abzielen<sup>2,3</sup> (Arzneimittelausschuss der American Academy of Paediatrics 1997, American Academy of Paediatrics, AAP-Publikationen im Jahr 2006 zurückgezogen oder nochmals bestätigt). In diesem klinischen Kontext ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von Codein einen signifikanten Nutzen mit sich bringt; die ermittelten Risiken jedoch können schwerwiegende Folgen haben. Basierend auf allen vorstehenden Erwägungen empfahl der PRAC Einschränkungen hinsichtlich der Anwendung von Codein zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung in der pädiatrischen Patientenpopulation. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass Kinder unter zwölf Jahren dem besonderen Risiko einer lebensbedrohlichen Atemdepression ausgesetzt sind, und kontraindizierte daher die Anwendung von Codein bei Kindern unter zwölf Jahren. Der PRAC schlussfolgerte weiter, dass Codein bei Kindern zwischen zwölf und 18 Jahren, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungen, multiplem Trauma oder die sich umfangreichen chirurgischen Eingriffen unterziehen/unterzogen haben, nicht empfohlen wird, da diese Symptome zu einer Exazerbation der Symptome der Morphintoxizität führen könnten.

Darüber hinaus empfahl der PRAC, dass die relevanten Maßnahmen zur Risikominimierung aus der vorherigen Befassung auch für die Anwendung von Codein zur symptomatischen Behandlung von Husten und/oder Erkältung gelten sollten. Dies umfasste eine Kontraindikation bei Patienten beliebigen Alters, die bekanntermaßen CYP2D6-bedingte ultraschnelle Metabolisierer sind, sowie bei stillenden Frauen jeden Alters. In dieser Hinsicht kam der PRAC zu dem Schluss, dass diese Kontraindikationen in die Produktinformation aller für Erwachsene zugelassenen Codein-haltigen Produkte aufgenommen werden sollten, und zwar unabhängig von der Indikation. Aus diesem Grund empfiehlt der PRAC, dass die zuständigen nationalen Behörden der EU-Mitgliedstaaten die notwendigen Maßnahmen ergreifen,

---

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

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

um die Produktinformationen der nur für Erwachsene zugelassenen Codein-haltigen Produkte mit den Kontraindikationen aktualisieren zu lassen.

Der PRAC kam außerdem zu dem Schluss, dass das Risiko einer versehentlichen Überdosierung (vier identifizierte Fälle) durch die Verwendung von Behältern mit Kindersicherung minimiert werden könnte. Der PRAC empfiehlt daher die Verwendung von Behältern mit Kindersicherung für alle oral einzunehmenden, flüssigen Codein-haltigen Arzneimittel.

Unter Berücksichtigung aller vorstehenden Punkte kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Codein-haltiger Produkte, die zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern angezeigt sind, weiterhin günstig ist, vorbehaltlich der beschlossenen Einschränkungen, Kontraindikationen, Warnhinweise und sonstigen Änderungen der Produktinformation, wie in Anhang III des Gutachtens dargelegt.

### **Gesamtschlussfolgerung und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Codein-haltige Arzneimittel zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern.
- Der PRAC berücksichtigte verfügbare Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Codein-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern in Bezug auf das Risiko einer Opioidtoxizität. Dies umfasste Rückmeldungen der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, veröffentlichte Daten aus der Literatur, die seit der ursprünglichen Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, sowie die Konsultation von Angehörigen von Gesundheitsberufen und anderen Experten.
- Der PRAC berücksichtigte, dass die Datenlage zur Stützung der Wirksamkeit von Codein bei Husten und Erkältung begrenzt ist und diese Erkrankungen im Allgemeinen selbstlimitierend sind. Die Behandlungsrichtlinien empfehlen die Behandlung von anhaltendem chronischem Husten bei pädiatrischen Patienten basierend auf der Ätiologie.
- Nach Prüfung der verfügbaren Daten und insbesondere des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen der Opioidtoxizität bei Kindern, der Art der Erkrankung und der Ansichten klinischer Experten kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Anwendung von Codein-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung in der pädiatrischen Patientenpopulation nicht empfohlen wird.
- Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC, dass die aktuellen Daten nahe legen, dass Kinder unter zwölf Jahren dem besonderen Risiko einer lebensbedrohlichen Atemdepression ausgesetzt sind, und schlussfolgerte daher, dass die Anwendung von Codein-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern unter zwölf Jahren kontraindiziert ist. Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass die Anwendung von Codein bei Kindern zwischen zwölf und 18 Jahren mit beeinträchtigter Atemfunktion nicht empfohlen wird.
- Gemäß den Einschränkungen, die während der Befassung hinsichtlich der Anwendung von Codein zur Schmerzlinderung bei Kindern eingeführt wurden, kam der PRAC darüber hinaus zu dem Schluss, dass alle Codein-haltigen Arzneimittel zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei stillenden Frauen sowie bei Patienten, die bekanntermaßen CYP2D6-bedingte ultraschnelle Metabolisierer sind, kontraindiziert sein sollte –

kam der PRAC daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Codein-haltigen Arzneimittel zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern, vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise und anderen beschlossenen Änderungen an der Produktinformation, weiterhin positiv ist.

Daher empfahl der PRAC die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I genannten Codein-haltigen Arzneimittel zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind.

## **2 – Detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Gesamtschlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu.

Die CMDh kam jedoch zu dem Schluss, dass angesichts der empfohlenen Kontraindikation für die Anwendung von Codein zur Behandlung von Husten und/oder Erkältung bei Kindern unter zwölf Jahren einige Genehmigungen für das Inverkehrbringen möglicherweise widerrufen werden müssen. Zusätzlich zu der Empfehlung des PRAC zur Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen beschloss die CMDh außerdem, dass, sollte eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht gemäß den Bedingungen der Vereinbarung der CMDh geändert werden können, die Mitgliedstaaten den Widerruf dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen in Erwägung ziehen können.

Darüber hinaus war die CMDh der Ansicht, dass eine geringfügige Änderung des vorgeschlagenen Wortlauts, der die Abschnitte 4.2 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sowie den Abschnitt 2 der Packungsbeilage (PL) betrifft, notwendig ist, um die praktische Umsetzung auf nationaler Ebene unter Berücksichtigung des Spektrums an Kombinationsprodukten, die Teil dieses Verfahren sind, zu erleichtern. Daher wird immer dann, wenn in diesen Abschnitten der SmPC bzw. der PL Bezug auf Codein genommen wird und es sich um ein Kombinationsprodukt aus Codein und anderen Wirkstoffen handelt, der Wortlaut so abgeändert, dass die Phantasiebezeichnung dieser Produkte anstelle des internationalen Freinamens „Codein“ verwendet wird.

Darüber hinaus nahm die CMDh entsprechend der Empfehlung des PRAC zur Kenntnis, dass die Kontraindikation für stillende Frauen jeden Alters auch für alle für Erwachsene und unabhängig von der Indikation zugelassenen Codein-haltigen Produkte gelten sollte. Daher sollte auf nationaler Ebene in Erwägung gezogen werden, diese Kontraindikation über einen durch die jeweiligen Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingereichten Änderungsantrag in die Produktinformation ausschließlich für Erwachsene zugelassener Codein-haltiger Produkte aufzunehmen.

Die CMDh kam außerdem zu dem Schluss, dass das Risiko einer versehentlichen Überdosierung (vier identifizierte Fälle) durch die Verwendung von Behältern mit Kindersicherung für alle oral einzunehmenden, flüssigen Codein-haltigen Arzneimittel minimiert werden könnte. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Codein-haltigen Arzneimitteln in oralen Formulierungen sollten daher die Anwendbarkeit dieser Risikominierungsmaßnahme in ihrer Region mit den in den Mitgliedstaaten zuständigen nationalen Behörden besprechen.

## **Vereinbarung der CMDh**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Gesamtschlussfolgerungen des PRAC zu und gelangte zu der Auffassung, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Codein-haltigen Arzneimitteln widerrufen bzw. geändert werden sollte(n).

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang IV aufgeführt.