

Приложение II

Научни заключения и основания за отнемане или промяна на условията на разрешенията за употреба и подробно обяснение за разликите от препоръката на PRAC

Научни заключения

CMDh разгледа отбелязаната по-долу препоръка на PRAC от 13 юни 2013 г. по отношение на кодеин-съдържащи лекарствени продукти, показани за овладяването на болка при деца.

1. Препоръка на PRAC

Кодеин-съдържащите продукти са разрешени съгласно националните изисквания в Европа и са показани за овладяване на болка при възрастни и деца. Те са широко употребявани в комбинация с други аналгетици като нестероидни противовъзпалителни лекарства и неопиоидни аналгетици. Аналгезиращите свойства на кодеина водят началото си от неговото превръщане в морфин посредством ензима CYP2D6 на цитохром P450, а токсичността на кодеина се дължи основно на неговите опиоидни ефекти. Установено е, че CYP2D6 подлежи на обширен полиморфизъм и хората обикновено се класифицират като лоши (ЛМ), бързи (БМ) или свръхбързи метаболитатори (СБМ) в зависимост от активността на ензима. Като се има предвид, че БМ-и или СБМ-и са изложени на риск от морфинова токсичност, ЛМ-и може да са изложени на повишен риск от липса на ефикасност.

В литературата са описани редица случаи на деца с опиоидна токсичност, лекувани с кодеин, някои от които с фатален край. Такива деца са подложени на тонзилектомия поради обструктивна сънна апнея и претърпяват потискане на дишането след употреба на кодеин като аналгетик в терапевтични дози. Освен това е публикувано съобщение за случай, описващ потискане на дишането, завършило със смърт, на кърмено новородено, чиято майка е била свръхбърз CYP2D6 метаболитатор. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) обсъди този проблем по време на свое заседание от септември 2012 г. и повдигна опасения по отношение на възможността за сериозна опиоидна токсичност, свързана с употребата на кодеин като аналгетик при педиатричната популация. По тази причина беше започнато сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за преразглеждане на съотношението полза/риск на кодеина при овладяването на болка при деца.

След като прегледа всички съществуващи данни относно ефикасността и безопасността на кодеин-съдържащи лекарствени продукти, показани за овладяването на болка при деца, включително отговорите, предоставени от притежателите на разрешението за употреба (ПРУ), PRAC отбелязва, че има по-ограничена информация относно фармакокинетиката на кодеиновия метаболитизъм при деца, отколкото е на разположение за възрастни. Наличните данни предполагат, че зрелостта на бъбречната система и на ензими, метаболизиращи лекарствата, телесното тегло или състав и онтогенезата на ензимите, участващи в обмяната на веществата, и фармакологията на кодеина, могат да бъдат определящ фактор за неговия аналгетичен или токсичен ефект и по този начин водят до фармакокинетични различия при децата в сравнение с възрастните и между различните възрастови групи деца (новородени, кърмачета).

По отношение на ефикасността, след като е направен преглед на наличната информация за ефикасност, становището на PRAC е, че профилът на кодеина като аналгетик не е по-добър от този на други аналгетици, като например нестероидните противовъзпалителни средства и неопиоидните аналгетици по отношение на овладяването на следоперативната болка при деца. Въпреки това PRAC стига до заключението, че кодеина все пак има място в лечението на остра болка при педиатричната популация, но като се имат предвид опасенията относно рисковете, той трябва да се употребява само при овладяването на остра умерена болка, за която се счита, че не се облекчава от други аналгетици. Също така се препоръчва да се употребява в най-малката ефективна доза и за най-кратък период от време.

Въпреки че признава, че остават неясноти по отношение на установяването на отделни педиатрични популации, които са с по-висок риск, и влиянието на възрастта върху кодеиновия

метаболизъм, PRAC е на мнение, че новородените, проходящите и малките деца може да са по-податливи на опиоидна токсичност. За да се минимализира адекватно този риск, PRAC счита, че кодеина би трябвало да се използва само при деца над 12-годишна възраст, тъй като ензимните системи, отговорни за метаболизма на кодеина при деца над 12-годишна възраст, могат да се считат за равностойни на тези при възрастните. Освен това CYP2D6 е обект на широк полиморфизъм, като лошите метаболизатори е по-вероятно да покажат по-слаб отговор на лечението, докато бързите и свръхбързи метаболизатори са с повишен риск от сериозни и фатални нежелани събития на опиоидна токсичност. PRAC отбелязва, че извършването на генотипен/фенотипен скрининг е неприемливо в практиката, така че се препоръчват адекватни предупреждения за подчертаване на тези рискове, включващи белези и симптоми на опиоидна токсичност и преценка за разпространението на свръхбързите метаболизатори в различните популации.

PRAC отбелязва, че шестте публикувани случая на опиоидна токсичност (включително три с фатален изход) при деца, приемащи кодеин в препоръчаните дози след тонзилектомия и/или аденоидектомия за обструктивна сънна апнея, са наблюдавани при деца. Впоследствие за три от случаите се оказва, че са били или свръхбързи, или бързи метаболизатори на кодеин и основните им проблеми с дишането може да ги правят по-чувствителни да развият потискане на дишането, когато кодеинът се превръща в морфин с високи нива при свръхбързите метаболизатори. Поради това PRAC счита, че при деца под 18-годишна възраст, които се подлагат на тонзилектомия и/или аденоидектомия поради синдром на обструктивна сънна апнея, използването на кодеин трябва да бъде противопоказано. Освен това PRAC препоръчва повишено внимание при специфичната субпопулация пациенти, които вече може да имат компрометирани дихателни пътища, и изисква следоперативно обезболяване и адекватни предупреждения, отразени в информацията за продукта.

PRAC също така отбеляза публикуван случай на потискане на дишането, довело до смърт, при новородено кърмаче, чиято майка е била CYP2D6 свръхбърз метаболизатор. Било е потвърдено, че това се дължи на наличието на кодеинови метаболити в млякото и по тази причина PRAC изказва опасения по отношение на риска от опиоидна токсичност за новороденото, която може да бъде фатална, когато майката е свръхбърз метаболизатор. Към днешна дата са публикувани най-малко 44 случая на неонатално потискане на дишането при кърмени бебета, когато майката е използвала кодеин. С оглед на тези данни PRAC препоръчва използването на кодеин при жени в периода на кърмене да бъде противопоказано. Използването на кодеин също така трябва да бъде противопоказано при пациенти от всички възрасти, за които е известно, че са CYP2D6 свръхбързи метаболизатори.

PRAC също така заключава, че наличните данни показват, че кодеинът има ефект на насищане при по-високи дози, над които има подчертано нарастване на честотата на нежелани лекарствени реакции, както и че те зависят от дозата. По тази причина PRAC счита за подходящ педиатричен дозов диапазон от 0,5 до 1mg/kg, с точно дозиране въз основа на телесното тегло, когато е приложимо, с продължителност на употребата, ограничена до три дни.

Съотношение полза/риск

Като отбелязва всичко гореизложено PRAC стига до заключението, че съотношението полза/риск на кодеин-съдържащи продукти, показани за овладяването на остра умерена болка при деца, остава благоприятно, при спазване на установеното показание, противопоказания, предупреждения и други промени в информацията за продукта, както е посочено в Приложение III към становището.

Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че

- PRAC разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на информацията за фармакологична бдителност за кодеин-съдържащи продукти, показани за овладяването на болка при деца (вж. Приложение I).
- PRAC разглежда съвкупността от наличната информация за кодеин-съдържащи продукти, показани за овладяването на болка при деца във връзка с риска от опиоидна токсичност. Това включва отговорите на ПРУ и публикуваните литературни данни, които са станали достъпни след първоначалното предоставяне на разрешенията за употреба.
- PRAC заключава, че наличната информация продължава да сочи кодеина като ефикасен аналгетик за лечение на остра умерена болка, за която се счита, че не се облекчава от други аналгетици. Въпреки това PRAC счита, че неговата употреба може да бъде свързана със сериозни нежелани събития на опиоидна токсичност, по-специално при педиатричната популация под 12-годишна възраст.
- PRAC счита, че сериозни нежелани събития на опиоидна токсичност представляват особено опасение при педиатрични пациенти, подложени на тонзилектомия и/или аденоидектомия поради синдром на обструктивна сънна апнея и при пациенти с нарушена дихателна функция.
- PRAC също така установява, че полиморфизми в цитохром P450 CYP2D6 системата въздействат върху метаболизма на кодеина, което може да доведе до сериозни нежелани събития на опиоидна токсичност при свръхбързи или бързи метаболитори на кодеина. PRAC счита, че този риск може да бъде от практическо значение при кърмени бебета, чиито майки са свръхбързи метаболитори.
- Следователно PRAC счита, че с оглед на наличната информация и за да се поддържа благоприятно съотношение полза/риск, кодеин-съдържащи продукти, показани за овладяването на болката, трябва да са показани само при деца над 12-годишна възраст и да са противопоказани при пациенти под 18-годишна възраст, подложени на тонзилектомия и/или аденоидектомия поради синдром на обструктивна сънна апнея, както и при жени по време на кърмене и при пациенти, за които е известно, че са свръхбързи CYP2D6 метаболитори. Освен това кодеин-съдържащите продукти трябва да се използват в най-ниската доза за възможно най-кратък период.

В резултат на това PRAC заключава, че при условията на утвърдени показания, противопоказания, ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продукта, съотношението полза/риск за кодеин-съдържащи продукти, показани за овладяването на остра умерена болка при деца над 12-годишна възраст, остава благоприятно.

Поради това в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, PRAC препоръчва изменение на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, посочени в Приложение I, за които промените в информацията за продукта са определени в Приложение III на препоръката.

2 – Подробно обяснение за разликите от препоръката на PRAC

След преразглеждане на препоръката на PRAC CMDh одобрява цялостните научни заключения и основания за препоръка. Въпреки това CMDh счита, че са необходими промени във формулировката, предложена в раздел 4.2 на КХП (Кратката характеристика на продукта) и в раздел 3 от листовката, с цел улесняване на практическото приложение на национално равнище, като се вземе предвид диапазонът на комбинирани продукти, включени в процедурата.

Поради това CMDh преформулира тези раздели както следва:

Раздел 4.2 от КХП – Дозировка и начин на приложение

Забележка: За продукти, съдържащи само кодеин, трябва да се използва текстът по-долу.

„Кодеин трябва да се използва в най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време. Тази доза може да се приема до 4 пъти дневно на интервали, не по-малки от 6 часа. Максималната дневна доза кодеин не трябва да надвишава 240 mg.“

Забележка: За комбинирани продукти дозировката трябва да бъде преразгледана на национално равнище и съобразена със специфичните изисквания на продукта с оглед на другите активни вещества. Максималната дневна доза кодеин не трябва да надвишава 240 mg.

„Продължителността на лечението трябва да се ограничи до 3 дни и ако не се постигне ефективно облекчаване на болката, пациентите/болногледачите трябва да бъдат посъветвани да потърсят мнението на лекар.“

„Педиатрична популация:

Деца на възраст от 12 до 18 години:

Забележка: За продукти, съдържащи само кодеин, текстът по-долу трябва да се използва, но трябва да бъде преразгледан на национално равнище и съобразен със специфичните изисквания на продукта по отношение на диапазона на дозата. Препоръчителният приблизителен диапазон е от 30 до 60 mg.

„Препоръчителната доза кодеин за деца на 12 години и по-големи трябва да бъде [дозовия диапазон трябва да се попълни съгласно националните изисквания] на всеки 6 часа, при необходимост, до максимална доза кодеин от 240 mg дневно. Дозата се базира на телесното тегло (0,5-1mg/kg).“

Забележка: За комбинирани продукти, дозировката трябва да бъде преразгледана на национално равнище и съобразена със специфичните изисквания на продукта с оглед на другите активни вещества.

Деца на възраст под 12 години:

„Кодеин не трябва да се използва при деца под 12 години поради риска от опиоидна токсичност вследствие на променливия и непредсказуем метаболизъм на кодеина до морфин (вж. раздели 4.3 и 4.4).“

Раздел 3 от листовката – Как да се <взема> <употребява> [Име на продукта]

„Деца на възраст над 12 години трябва да приемат [Да се попълни съгласно националните изисквания] на всеки 6 часа, при необходимост. Да не се приемат повече от [Да се попълни съгласно националните изисквания и да се види забележката по-долу] за 24 часа.

Забележка: Дозировката трябва да бъде преразгледа на национално равнище и съобразена със специфичните изисквания за продукта, ако е необходимо да се вземат под внимание другите активни вещества в комбинираните продукти. Максималната дневна доза кодеин не трябва да надвишава 240 mg.

Това лекарство не трябва да се приема повече от 3 дни. Ако болката не се подобри след 3 дни, консултирайте се с Вашия лекар за съвет.

[Име на продукта] не трябва да се приема от деца под 12-годишна възраст поради риск от сериозни проблеми с дишането“.

Освен това CMDh счита, че с оглед на горепосочените ограничения в дозировката, както и на ограниченията в употребата на кодеин за овладяването на болка при деца на възраст над 12 години, някои разрешения за употреба може да бъдат отменени. Ето защо, като допълнение към препоръката на PRAC за промяна на разрешенията за употреба, CMDh приема също така, че ако разрешението за употреба не може да се промени съгласно условията на споразумението на CMDh, държавите членки може да обмислят отмяната на това разрешение за употреба.

Споразумение на CMDh

CMDh, след като разгледа препоръката на PRAC от 13 юни 2013 г. съгласно членове 107к, параграфи 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, постигна споразумение по отношение на отмяната или промяната, както е приложимо, на разрешенията за употреба на кодеин-съдържащи лекарствени продукти, показани за овладяването на болка при деца.

Графикът за прилагане на споразумението е определен в Приложение IV.