

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení či změny podmínek rozhodnutí  
o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

## Vědecké závěry

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zvažila níže uvedené doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 13. června 2013 týkající se léčivých přípravků obsahujících kodein, které jsou indikovány k léčbě bolesti u dětí.

### 1. Doporučení výboru PRAC

Přípravky obsahující kodein jsou v Evropě registrovány na vnitrostátní úrovni a jsou indikovány k léčbě bolesti u dospělých a dětí. Běžně se používají v kombinaci s jinými analgetiky, jako jsou nesteroidní protizánětlivá léčiva a neopioidní analgetika. Analgetické vlastnosti kodeinu vycházejí z jeho přeměny na morfin za přispění enzymu CYP2D6 cytochromu P450 a toxicita kodeinu je důsledkem především jeho opioidních účinků. Bylo zjištěno, že CYP2D6 podléhá značnému polymorfismu. Jednotlivci jsou za normálních podmínek klasifikováni podle aktivity enzymu jako osoby se špatným, rozsáhlým a ultra rychlým metabolismem. Zatímco osoby s rozsáhlým nebo ultra rychlým metabolismem jsou vystaveny riziku morfinové toxicity, u osob se špatným metabolismem může být zvýšené riziko nedostatečné účinnosti.

V odborné literatuře bylo popsáno několik případů opioidní toxicity u dětí léčených kodeinem, z nichž některé měly fatální následky. Tyto děti podstoupily tonzilektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe a po užití terapeutické dávky kodeinu jakožto analgetika u nich byla zaznamenána respirační deprese. Kromě toho jedna zveřejněná kazuistika popisovala respirační depresi, která vedla k úmrtí kojeného novorozence, jehož matka měla ultra rychlý metabolismus CYP2D6. Výbor PRAC se touto otázkou zabýval na svém zasedání v září 2012 a vyjádřil obavy týkající se možnosti závažné opioidní toxicity spojené s použitím kodeinu jakožto analgetika u pediatrické populace. Proto bylo iniciováno předložení věci k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES s cílem přezkoumat poměr přínosů a rizik kodeinu v rámci léčby bolesti u dětí.

Po přezkoumání veškerých dostupných údajů týkajících se účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících kodein v rámci léčby bolesti u dětí, včetně odpovědí poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci, výbor PRAC konstatoval, že u dětí jsou dostupné omezenější informace týkající se farmakokinetiky metabolismu kodeinu než u dospělých. Dostupné údaje naznačují, že zralost renálního systému a enzymů metabolizujících léčivo, tělesná hmotnost nebo složení a ontogeneze enzymů, které se na metabolismu podílejí, a farmakologické vlastnosti kodeinu mohou být určujícími faktory pro jeho analgetický nebo toxický účinek, a proto dochází k farmakokinetickým rozdílům mezi dětmi a dospělými a mezi různými věkovými skupinami pediatrických pacientů (novorozenci, kojenci).

Pokud jde o účinnost, dospěl výbor PRAC po přezkoumání dostupných údajů týkajících se účinnosti k názoru, že analgetický profil kodeinu v rámci léčby pooperační bolesti u dětí není superiorní v porovnání s jinými analgetiky, jako jsou nesteroidní protizánětlivá léčiva a neopioidní analgetika. Výbor PRAC však dospěl k závěru, že i přesto má kodein uplatnění v rámci léčby akutní bolesti u pediatrické populace, ale vzhledem k obavám ohledně jeho rizik by se měl používat pouze v případech léčby akutní, středně závažné bolesti, pokud se má za to, že zmírnění bolesti nelze dosáhnout jinými analgetiky. Rovněž bylo doporučeno používat kodein v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu.

Vzhledem k tomu, že i nadále panuje nejistota ohledně identifikace konkrétních pediatrických populací s vyšším rizikem a ohledně vlivu věku pacientů na metabolismus kodeinu, výbor PRAC dospěl k názoru, že novorozenci, batolata a malé děti mohou být náchylnější k opioidní toxicitě. S cílem adekvátně minimalizovat toto riziko výbor PRAC usoudil, že kodein by se měl používat pouze u dětí starších 12 let, protože enzymové systémy zodpovědné za metabolismus kodeinu u dětí starších 12 let lze považovat za srovnatelné s enzymovými systémy dospělých. Kromě toho enzym CYP2D6 podléhá značnému

polymorfismu, přičemž u osob se špatným metabolismem je pravděpodobná nižší reakce na léčbu, zatímco u osob s rozsáhlým a ultra rychlým metabolismem existuje riziko závažných a fatálních nežádoucích příhod opioidní toxicity. Výbor PRAC konstatoval, že screeningové vyšetření genotypu/fenotypu pacientů před předepsáním kodeinu je v praxi neproveditelné, a proto byla doporučena odpovídající upozornění poukazující na tato rizika, včetně známek a příznaků opioidní toxicity a odhadované prevalence osob s ultra rychlým metabolismem v různých populacích.

Výbor PRAC uvedl, že v případě dětí bylo zaznamenáno šest publikovaných případů opioidní toxicity (včetně tří případů s fatálními následky), a to u dětí užívajících kodein v doporučených dávkách po tonzilektomii a/nebo adenotomii prováděné z důvodu obstrukční spánkové apnoe. U tří pacientů bylo následně zjištěno, že mají buď ultra rychlý, nebo rozsáhlý metabolismus kodeinu, a že v důsledku průvodních dýchacích potíží se mohli stát náchylnějšími k rozvoji respirační deprese, jelikož u osob s ultra rychlým metabolismem se kodein mění na vysoké hladiny morfinu. Výbor PRAC proto usoudil, že u dětí mladších 18 let, které podstupují tonzilektomii a/nebo adenotomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe, by mělo být použití kodeinu kontraindikováno. Výbor PRAC dále doporučil postupovat opatrně u specifické dílčí populace pacientů, kteří již mohou mít oslabené dýchací cesty a u nichž je nutné zmírnit pooperační bolest, a v informacích o přípravku uvést odpovídající upozornění.

Výbor PRAC rovněž zmínil publikovaný případ respirační deprese, která vedla k úmrtí kojeneho novorozence, jehož matka měla ultra rychlý metabolismus CYP2D6. Bylo uznáno, že k němu došlo následkem přítomnosti metabolitů kodeinu v mateřském mléce, a výbor PRAC proto vyjádřil obavy ohledně rizika opioidní toxicity u kojenců, která může mít fatální následky, pokud má matka ultra rychlý metabolismus. Dosud bylo publikováno nejméně 44 případů novorozenecké respirační deprese u kojenech dětí, jejichž matka užívala kodein. S ohledem na tyto údaje výbor PRAC doporučil kontraindikovat použití kodeinu u žen během kojení. Použití kodeinu by mělo být rovněž kontraindikováno u pacientů všech věkových skupin, o nichž je známo, že mají ultra rychlý metabolismus CYP2D6.

Výbor PRAC dále dospěl k závěru, že dostupné údaje prokazují, že kodein má strop účinku ve vyšších dávkách, při jejichž překročení dochází k výraznému zvýšení incidence nežádoucích účinků léčivého přípravku, a že tyto účinky jsou závislé na dávce. Z tohoto důvodu výbor PRAC usoudil, že u pediatrických pacientů je vhodné dávkové rozmezí 0,5 až 1 mg/kg s přesným dávkováním na základě tělesné hmotnosti, pokud je to proveditelné, a dobou používání omezenou na tři dny.

### **Poměr přínosů a rizik**

Na základě všech výše uvedených skutečností výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících kodein, které jsou indikovány k léčbě akutní, středně závažné bolesti u dětí, je i nadále příznivý pod podmínkou schválené indikace, kontraindikací, upozornění a dalších změn informací o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, k němuž vedly farmakovigilanční údaje, ve věci přípravků obsahujících kodein, které jsou indikovány k léčbě bolesti u dětí (viz příloha I),
- výbor PRAC posoudil veškeré dostupné údaje o přípravcích obsahujících kodein, které jsou indikovány k léčbě bolesti u dětí, ve vztahu k riziku opioidní toxicity. Tyto údaje zahrnovaly

odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci a údaje zveřejněné v odborné literatuře, které byly získány po původním udělení rozhodnutí o registraci,

- výbor PRAC dospěl k závěru, že dostupné údaje naznačují, že kodein zůstává účinným analgetikem v rámci léčby akutní, středně závažné bolesti, pokud se má za to, že zmírnění bolesti nelze dosáhnout jinými analgetiky. Výbor PRAC však také usoudil, že jeho použití může být spojeno se závažnými nežádoucími příhodami opioidní toxicity, a to především u pediatrické populace mladší 12 let,
- výbor PRAC měl za to, že závažné nežádoucí příhody opioidní toxicity představují riziko zvláště u pediatrických pacientů podstupujících tonzilektomii a/nebo adenotomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe a u pacientů s oslabenou respirační funkcí,
- výbor PRAC také stanovil, že polymorfismy u systému CYP2D6 cytochromu P450 ovlivňují metabolismus kodeinu, což může mít za následek závažné nežádoucí příhody opioidní toxicity u osob s ultra rychlým nebo rozsáhlým metabolismem kodeinu. Výbor PRAC považoval toto riziko za relevantní u kojených dětí, jejichž matky mají ultra rychlý metabolismus,
- výbor PRAC proto usoudil, že vzhledem k dostupným údajům a za účelem zachování příznivého poměru přínosů a rizik by přípravky obsahující kodein, které jsou indikovány k léčbě bolesti, měly být indikovány k léčbě dětí starších 12 let a kontraindikovány u pediatrických pacientů mladších 18 let, kteří podstupují tonzilektomii a/nebo adenotomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe, jakož i u žen během kojení a u pacientů, o nichž je známo, že mají ultra rychlý metabolismus CYP2D6. Kromě toho by se přípravky obsahující kodein měly používat v nejnižší dávce po co nejkratší dobu,

výbor PRAC dospěl následně k závěru, že pod podmínkou schválené indikace, kontraindikací, omezení, upozornění a dalších změn v informacích o přípravku je poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících kodein, které jsou indikovány k léčbě akutní, středně závažné bolesti u dětí starších 12 let, i nadále příznivý.

Výbor PRAC proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje změnu rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků, které jsou uvedeny v příloze I a pro něž jsou změny v informacích o přípravku uvedeny v příloze III tohoto doporučení.

## **2 – Podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasila s celkovými vědeckými závěry a zdůvodněním doporučení. Skupina CMDh však usoudila, že je nutné změnit znění navrhované v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku a v bodě 3 příbalové informace z důvodu jeho uplatnění v praxi na vnitrostátní úrovni při zohlednění rozsahu kombinovaných přípravků, jichž se postup týká.

Skupina CMDh proto změnila znění těchto bodů takto:

### **Bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku – Dávkování a způsob podání**

*Poznámka: Níže uvedený text by se měl použít pro přípravky obsahující pouze kodein.*

„Kodein by se měl používat v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu. Tuto dávku lze užívat až 4krát denně v nejméně 6hodinových intervalech. Maximální denní dávka kodeinu by neměla překročit 240 mg.“

*Poznámka: U kombinovaných přípravků by dávkování mělo být přezkoumáno na vnitrostátní úrovni a upraveno tak, aby vyhovovalo specifickým požadavkům přípravku s ohledem na ostatní léčivé látky. Maximální denní dávka kodeinu by neměla překročit 240 mg.*

„Délka trvání léčby by měla být omezena na dobu 3 dní a pacienti/pečující osoby by měli být poučeni, že se mají obrátit na lékaře, pokud nebude dosaženo účinné úlevy od bolesti.“

#### „Pediatrická populace:

##### Děti ve věku od 12 do 18 let:

*Poznámka: Níže uvedený text by se měl použít pro přípravky obsahující pouze kodein, měl by však být přezkoumán na vnitrostátní úrovni a upraven tak, aby vyhovoval specifickým požadavkům přípravku s ohledem na dávkové rozmezí. Doporučené přibližné rozmezí je 30 až 60 mg.*

„Doporučená dávka kodeinu u dětí od 12 let věku by měla být [dávkové rozmezí se doplní na vnitrostátní úrovni] každých 6 hodin, pokud je to nutné až do maximální dávky kodeinu 240 mg denně. Dávka se stanovuje na základě tělesné hmotnosti (0,5–1 mg/kg).“

*Poznámka: U kombinovaných přípravků by dávkování mělo být přezkoumáno na vnitrostátní úrovni a upraveno tak, aby vyhovovalo specifickým požadavkům přípravku s ohledem na ostatní léčivé látky.*

##### Děti mladší 12 let:

„Kodein by se neměl používat u dětí mladších 12 let z důvodu rizika opioidní toxicity v důsledku variabilního a nepředvídatelného metabolismu kodeinu na morfin (viz body 4.3 a 4.4).“

### **Bod 3 příbalové informace – Jak se <přípravek> [název přípravku] <užívá> <používá>**

„Děti od 12 let věku by měly užívat [doplní se na vnitrostátní úrovni] každých 6 hodin, podle potřeby. Neužívejte více než [doplní se na vnitrostátní úrovni a viz níže uvedená poznámka] za 24 hodin.

*Poznámka: Dávkování by mělo být přezkoumáno na vnitrostátní úrovni a upraveno tak, aby vyhovovalo specifickým požadavkům přípravku, pokud je to nutné, s ohledem na ostatní léčivé látky u kombinovaných přípravků. Maximální denní dávka kodeinu by neměla překročit 240 mg.*

Tento přípravek se nesmí užívat déle než 3 dny. Jestliže se bolest do 3 dnů nezmírní, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek [název přípravku] by neměly užívat děti mladší 12 let z důvodu rizika závažných dýchacích obtíží.“

Skupina CMDh dále usoudila, že s ohledem na výše uvedená omezení dávkování, jakož i omezení použití kodeinu v rámci léčby bolesti u dětí starších 12 let, mohou být některá rozhodnutí o registraci zrušena. Kromě doporučení výboru PRAC o změně rozhodnutí o registraci skupina CMDh tedy rovněž schválila, že pokud nebude možné rozhodnutí o registraci změnit v souladu s dohodou skupiny CMDh, mohou členské státy zvážit zrušení takového rozhodnutí o registraci.

### **Dohoda skupiny CMDh**

Skupina CMDh posoudila doporučení výboru PRAC ze dne 13. června 2013 v souladu s čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES a dospěla k dohodě ohledně zrušení nebo změny, podle použitelnosti, rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících kodein, které jsou indikovány k léčbě bolesti u dětí.

Časový rozvrh implementace dohody je uveden v příloze IV.