

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Videnskabelige konklusioner og detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Kodein, der også kaldes methylnormin, bindes til μ -opioidreceptorerne og bevirker analgesi og eufori samt respirationsdepression, miosis og nedsat gastrisk motilitet. Foruden som analgetikum anvendes det til symptomatisk behandling af hoste og/eller forkølelse.

Kodein var i 2013 genstand for en artikel 31-indbringelse for PRAC¹ vedrørende analgetisk anvendelse hos den pædiatriske population (herefter omtalt som "børn"), idet der var rejst betænkeligheder vedrørende opioidtoksicitet og manglende konsekvente risikominimeringsforanstaltninger efter litteraturbeskrivelser af tilfælde af fatal eller livstruende respirationsdepression ved brug af kodein hos børn efter adenodektomi/tonsillektomi til behandling af obstruktiv søvnapnø.

I fortsættelse af gennemgangen af de på daværende tidspunkt foreliggende data konkluderede PRAC, at kodein fortsat var et effektivt analgetikum hos børn over 12 år ved akutte, moderate smerter, der ikke kunne afhjælpes med andre analgetika. PRAC konkluderede endvidere, at kodein bør være kontraindiceret hos pædiatriske patienter under 18 år, som får foretaget tonsillektomi og/eller adenodektomi til behandling af obstruktiv søvnapnøsyndrom og hos kvinder under amning samt hos patienter, der vides at være ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer. PRAC fandt derudover, at analgetisk anvendelse af kodein kunne være forbundet med opioidtoksiske hændelser som følge af den variable og uforudsigelige metabolisering af kodein til morfin, navnlig hos børn under 12 år, og at kodein derfor ikke burde anvendes hos denne patientgruppe. Tilsvarende blev anvendelse af kodein frarådet hos børn, hvis respiration kunne være nedsat, herunder børn med neuromuskulære lidelser, svære kardielle eller respiratoriske sygdomme, øvre luftvejs- eller lungeinfektioner, multiple traumer eller omfattende operative indgreb. Symptomerne på morfintoksicitet kan forstærkes under disse omstændigheder.

Nærværende indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF vedrørende anvendelse af kodein til behandling af hoste og/eller forkølelse hos børn blev indledt den 2. april 2014 af den tyske kompetente myndighed (BfArM) i konsekvens af, at ovennævnte risikominimeringsforanstaltninger også bør kunne anvendes ved disse indikationer.

PRAC indledte en gennemgang af benefit/risk-forholdet for kodein til behandling af hoste og/eller forkølelse hos børn. Gennemgangen omfatter alle kodeinholdige lægemidler, der er godkendt til behandling af hoste og eller forkølelse hos børn, herunder monokomponent- og kombinationsprodukter godkendt i EU.

PRAC gennemgik alle foreliggende data fra forskellige kilder: kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser, metaanalyser, data efter markedsføring og yderligere litteraturdata om brug af kodeinholdige produkter hos børn til behandling af hoste og/eller forkølelse. PRAC gennemgik desuden data fra den europæiske lægemiddelovervågningsdatabase (Eudravigilance) og en undersøgelse af ordinationsmønstrene for kodein, og rådførte sig med faglige organisationer i sundhedssektoren og med det pædiatriske udvalg (PDCO).

Hoste er en refleksreaktion på mekanisk, kemisk eller inflammatorisk irritation af det trakeobronkiale træ. Hostens fysiologiske funktion er at befri luftvejene for obstruktivt eller irriterende materiale og advare om giftige stoffer i den indåndede luft.

Kodein undertrykker hosterefleksens gennem direkte påvirkning af hostecentret i hjernestammen. I litteraturen er der imidlertid kun få kliniske data til støtte for virkningen af kodein til symptomatisk behandling af hoste og/eller forkølelse, da kodein ifølge den nuværende evidens ikke er mere effektivt end placebo mod akut hoste hos børn.

¹ Artikel 31-indbringelse vedrørende lægemiddelovervågning for kodein til analgetisk behandling af børn (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

Der blev i alt kun fundet fire publicerede undersøgelser af brugen af kodeinholdige lægemidler til behandling af hoste hos børn. To af undersøgelserne (Kelly et al, 1963 og Jaffe et al, 1983), hvor der ikke var nogen placebokontrolgruppe, viste, at kodein ikke havde større virkning end andre antitussive midler, men at forekomsten af bivirkninger i kodeingruppen var højere end i gruppen med sammenligningspræparatet. En randomiseret klinisk undersøgelse (Jaffe G et al, 1983) og en epidemiologisk undersøgelse (De Blasio F et al, 2012) viste ingen nævneværdig virkning af kodein på hoste og/eller forkølelse hos børn. I en anden randomiseret klinisk undersøgelse hos børn (Taylor et al, 1993) blev kodein sammenlignet med dextromethorphan som aktivt sammenligningspræparat og med en placebogruppe. Hverken kodein eller dextromethorphan var nævneværdigt bedre end placebo til symptomatisk behandling af hoste hos børn under 12 år. I 2012 indgik undersøgelsen af Taylor et al i en Cochrane-gennemgang af håndkøbsmedicin mod akut hoste hos børn og voksne i ambulanseregion; ved denne gennemgang blev der fundet yderligere to randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvor kodein var testet hos voksne (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): Kodein fandtes ikke at være mere effektivt end placebo.

Dataene vedrørende virkningen er derfor begrænsede, og der er ikke nyere veldokumenterede, kontrollerede videnskabelige undersøgelser, som viser klar fordel af kodein til de godkendte indikationer hoste og/eller forkølelse hos børn.

Kodein omdannes i kroppen til morfin af cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), et enzym, der udviser genetisk polymorfi. Sædvanligvis inddeles personer i dårlige (PM), ekstensive (EM) og ultrahurtige metabolisatorer (UM), afhængigt af enzymaktiviteten. Mens ekstensive og ultrahurtige metabolisatorer har risiko for morfintoksicitet, kan dårlige metabolisatorer have øget risiko for manglende virkning. Den uforudsigelige og varierende metabolisering af kodein hos børn som følge af polymorfi af CYP2D6 kan hos nogle børn medføre alvorlige morfinrelaterede bivirkninger såsom vejrtrækningsbesvær eller respirationsdepression, også inden for de anbefalede doser. Dette er derfor fortsat en varierende sikkerhedsrisiko i alle pædiatriske aldersgrupper. En gennemgang af alvorlige og fatale tilfælde hos børn baseret på oplysninger fra litteraturen, globale lægemiddelovervågningsdatabaser og regulerende myndigheder tyder på, at kodeins respirationsdeprimerende virkning kan have betydning for forekomsten af respirationskomplikationer. Risikoen for opioidtoksicitet er særlig udtalt hos ultrahurtige metabolisatorer pga. de alvorlige følger af respirationsdepression.

I litteraturen er der i alt fundet 14 beskrivelser af kodein-intoksikation hos børn ved behandling af hoste og luftvejsinfektioner. En gennemgang viste, at fire af disse tilfælde fik fatalt udfald. De resterende var alle livstruende, men endte med fuld restitution. Børnene var i alderen 17 dage til 6 år. I Eudravigilance-databasen fandtes der i alt 50 case-rapporter, som kunne sættes i forbindelse med opiattoksicitet, hvoraf 31 vedrørte børn under 6 år (herunder 4 fatale tilfælde), og 7 tilfælde vedrørte børn over 6, men under 12 år (herunder 1 fatalt tilfælde), mens de tilbageværende 12 tilfælde vedrørte børn over 12, men under 18 år (herunder 1 fatalt tilfælde). Størstedelen (38/50) af tilfældene vedrørte børn under 12 år, og der var 6 fatale tilfælde.

PRAC erkendte, at der tilbagestår usikkerhed om udpegelsen af bestemte pædiatriske populationer med øget risiko og om alderens betydning for metaboliseringen af kodein, men udvalget anså nyfødte, spædbørn og småbørn for at kunne være ekstra sårbare for opioidtoksicitet og derfor særlig udsat for livstruende respirationsdepression. PRAC tog i betragtning, at de enzymatiske systemer, der metaboliserer kodein, hos børn over 12 år kan betragtes som sammenlignelige med voksnes.

PRAC bemærkede desuden, at øvre luftvejsinfektioner er den dominerende årsag til hoste hos børn. Den overvejende del af luftvejsinfektioner hos børn med hoste skyldes virusinfektioner, som er selvbegrænsende og kun varer få dage, mens behandlingen ved kronisk hoste bør rettes mod den

underliggende sygdom^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). I denne kliniske sammenhæng kan kodein ikke forventes at tilføre nævneværdig fordel, hvorimod de konstaterede risici kan have alvorlige konsekvenser. På grundlag af alt det ovennævnte anbefalede PRAC begrænsninger for anvendelsen af kodein mod hoste og/eller forkølelse hos børn. PRAC fandt, at børn under 12 år er særligt udsat for livstruende respirationsdepression, og gjorde derfor anvendelse af kodein kontraindiceret hos børn under 12 år. PRAC fandt desuden, at brug af kodein bør frarådes hos børn fra 12 til 18 år med kompromitteret respirationsfunktion som følge af neuromuskulære sygdomme, svær hjerte- eller luftvejssygdom, øvre luftvejs- eller lungeinfektion, multiple traumer eller omfattende kirurgiske indgreb, da disse tilstande kan forstærke symptomerne på morfintoksicitet.

Desuden anbefalede PRAC, at de relevante risikominimeringsforanstaltninger fra den tidligere indbringelse ligeledes burde gælde anvendelse af kodein til symptomatisk behandling af hoste og/eller forkølelse. Hertil hører kontraindikation hos patienter, der uanset alder vides at være ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer, og hos kvinder uanset alder, som ammer. PRAC bemærkede, at disse kontraindikationer bør indføres i produktinformationen for alle kodeinholdige produkter, der er godkendt til voksne, uanset indikation. PRAC foreslår derfor, at de nationale kompetente myndigheder i EU's medlemsstater træffer de indvendige foranstaltninger til, at kodeinprodukter, der kun er godkendt til anvendelse hos voksne, føres ajour med disse kontraindikationer.

PRAC fandt desuden, at risikoen for accidental overdosering (4 tilfælde konstateret) kunne minimeres med børnesikret emballage. PRAC anbefaler derfor anvendelse af børnesikret emballage til alle flydende orale kodeinprodukter.

På baggrund af alt det ovennævnte konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for kodeinholdige produkter fortsat er positivt til hoste og/eller forkølelse hos børn under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, kontraindikationer, advarsler og andre ændringer i produktinformationen, som fremgår af bilag III til udtalelsen.

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til den procedure, der i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for kodeinholdige lægemidler til behandling af hoste og/eller forkølelse hos børn,
- PRAC gennemgik de foreliggende data om sikkerheden og virkningen af kodeinholdige lægemidler til behandling af hoste og/eller forkølelse hos børn vedrørende risikoen for opioidtoksicitet. Heri indgik besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne, litteratordata, der var blevet tilgængelige siden udstedelsen af de oprindelige markedsføringstilladelser, og rådgivning fra sundhedspersoner og andre eksperter,
- PRAC fandt, at der kun er begrænset evidens for virkningen af kodein ved hoste og forkølelse, og at disse sygdomme sædvanligvis er selvbegrænsende. Behandlingsretningslinjerne anbefaler, at behandlingen af persisterende kronisk hoste hos børn baseres på ætiologien,

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.

- efter gennemgang af den foreliggende evidens, navnlig risikoen for alvorlige bivirkninger som følge af opioidtoksiske reaktioner hos børn, sygdommens art og holdningen hos kliniske eksperter, fandt PRAC, at det bør frarådes at anvende kodeinholdige lægemidler til behandling af hoste og/eller forkølelse hos børn,
- PRAC fandt desuden, at den nuværende evidens viser, at børn under 12 år er særligt udsat for livstruende respirationsdepression, og konkluderede derfor, at kodeinholdige lægemidler til behandling af hoste og/eller forkølelse er kontraindiceret hos børn under 12 år. PRAC fandt derudover, at det bør frarådes at anvende kodein hos børn fra 12 til 18 år med nedsat respirationsfunktion,
- på linje med de begrænsninger, der blev indført under indbringelsen vedrørende analgetisk anvendelse af kodein hos børn, konkluderede PRAC desuden, at alle kodeinholdige lægemidler til behandling af hoste og/eller forkølelse bør være kontraindiceret hos kvinder, der ammer, og hos patienter, der vides at være ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende kodein til hoste og/eller forkølelse hos børn fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne begrænsninger, advarsler og øvrige ændringer indsættes i produktinformationen,

anbefaler PRAC ændring af markedsføringstilladelsen for de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende kodein mod hoste og/eller forkølelse hos børn, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet, og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's anbefaling.

2 – Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen.

CMDh fandt det imidlertid nødvendigt at inddrage visse markedsføringstilladelser på baggrund af den anbefalede kontraindikation af anvendelse af kodein mod hoste og/eller forkølelse hos børn under 12 år. I tilslutning til PRAC's anbefaling om ændring af markedsføringstilladelsen vedtog CMDh derfor, at hvis en markedsføringstilladelse ikke kan ændres i overensstemmelse med betingelserne i CMDh-aftalen, kan medlemsstaterne overveje at inddrage markedsføringstilladelsen.

CMDh fandt det imidlertid nødvendigt at ændre den foreslåede ordlyd af pkt. 4.2 og 4.6 i produktresuméet og af afsnit 2 i indlægssedlen for at lette den praktiske gennemførelse på nationalt plan med henblik på det antal kombinationsprodukter, der er omfattet af proceduren. Overalt hvor kodein omtales i disse punkter i et produktresumé for en kombination af kodein og andre aktive stoffer, ændres ordlyden derfor, således at produktets særnavn anvendes i stedet for INN-navnet "kodein".

I overensstemmelse med anbefalingen fra PRAC bemærkede CMDh desuden, at kontraindikationen for kvinder uanset alder, som ammer, ligeledes skal gælde alle kodeinholdige produkter, der er godkendt til voksne, uanset indikation. For kodeinprodukter, der udelukkende er godkendt til voksne, bør det derfor på nationalt plan overvejes at tilføje denne kontraindikation gennem en ændringsansøgning, der indgives af de pågældende markedsføringstilladelsesindehavere.

CMDh fandt desuden, at risikoen for accidentel overdosering (fire tilfælde konstateret) kunne minimeres gennem børnesikret emballage til alle flydende orale kodeinholdige lægemidler. Markedsføringstilladelsesindehaverne for orale kodeinholdige lægemidler bør derfor drøfte med

medlemsstaternes nationale kompetente myndigheder, om denne minimeringsforanstaltning kan anvendes i den pågældende stat.

CMDh-aftale

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og tilslutter sig, at markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende kodein inddrages eller i givet fald ændres.

Tidsplanen for gennemførelse af aftalen er angivet i bilag IV.