

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la revocación o modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización y explicación detallada de las diferencias de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)

Conclusiones científicas

El Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Humanos (CMDh, por sus siglas en inglés) ha examinado la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), de fecha 13 de junio de 2013, relativa a los medicamentos con codeína que están indicados en el tratamiento del dolor en los niños.

1. Recomendación del PRAC

Los medicamentos con codeína están autorizados a nivel nacional en Europa y están indicados para el tratamiento del dolor en niños y adultos. Se utilizan normalmente en combinación con otros analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos no opiáceos. Las propiedades analgésicas de la codeína proceden de su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450 y la toxicidad de esta se debe principalmente a sus efectos opiáceos. Se ha comprobado que el CYP2D6 se ve afectado por un poliformismo considerable de forma que las personas se clasifican normalmente como metabolizadores lentos, rápidos o ultrarrápidos en función de la actividad de la enzima. Mientras que los metabolizadores rápidos o ultrarrápidos presentan riesgo de intoxicación por morfina, los metabolizadores lentos pueden tener un mayor riesgo de ineficacia.

En la literatura se han descrito varios casos de intoxicación por opiáceos, algunos con consecuencias mortales, en niños que fueron tratados con codeína.

Dichos niños se sometieron a una amigdalectomía por apnea obstructiva del sueño y experimentaron depresión respiratoria después de tomar codeína como analgésico en dosis terapéuticas. Además, un informe de un caso clínico publicado describió una depresión respiratoria que causó la muerte de un recién nacido amamantado cuya madre era metabolizadora ultrarrápida de CYP2D6. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) trató esta cuestión durante la reunión de septiembre de 2012 y expresó su preocupación sobre la posibilidad de intoxicación grave por opiáceos asociada al uso de la codeína como analgésico en la población pediátrica. Se inició, por tanto, un procedimiento de arbitraje en el marco del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de revisar la relación riesgo/beneficio de la codeína en el tratamiento del dolor en los niños.

Después de revisar la totalidad de los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos con codeína que están indicados en el tratamiento del dolor en los niños, lo que incluye las respuestas presentadas por parte de los titulares de la autorización de comercialización (TAC), el PRAC señaló que hay menos información sobre la farmacocinética del metabolismo de la codeína en los niños que la disponible para adultos. Los datos disponibles indican que la madurez del sistema renal y las enzimas que metabolizan los medicamentos, así como el peso o composición corporal y la ontogenia de las enzimas implicadas en el metabolismo y la farmacología de la codeína pueden ser determinantes para su efecto analgésico o tóxico y, por tanto, provocar diferencias farmacocinéticas en los niños en comparación con los adultos y entre los distintos grupos de edad de los niños (neonatos y bebés).

Con respecto a la eficacia, después de revisar los datos de eficacia disponibles, el PRAC consideró que el perfil analgésico de la codeína no es superior al de otros analgésicos, como los antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos no opiáceos, en el tratamiento del dolor postoperatorio en los niños. No obstante, el PRAC concluyó que la codeína aún se utiliza para el tratamiento del dolor agudo en la población pediátrica, aunque dada la preocupación sobre sus riesgos, debe utilizarse solo en el tratamiento del dolor agudo moderado que se cree que no se alivia con otros analgésicos. Asimismo, se recomendó que debe administrarse a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

Aunque reconoce que existen incertidumbres con respecto a la identificación de poblaciones pediátricas particulares con un mayor riesgo y el impacto de la edad sobre el metabolismo de la codeína, el PRAC consideró que los neonatos y los niños pequeños pueden ser más vulnerables ante la intoxicación por opiáceos. Con el fin de minimizar el riesgo adecuadamente, el PRAC opinó que la codeína debe administrarse solo en niños mayores de 12 años, ya que los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de la codeína en estos niños pueden compararse a los de los adultos. Asimismo, el CYP2D6 está sujeto a un poliformismo considerable, por lo que los metabolizadores lentos muestran probablemente una respuesta más lenta al tratamiento y los metabolizadores rápidos y ultrarrápidos están expuestos al riesgo de acontecimientos adversos graves y mortales de intoxicación por opiáceos. El PRAC señaló que la realización de pruebas de genotipos/fenotipos en los pacientes antes de recetar codeína resulta inviable en la práctica, por tanto, se recomendaron advertencias adecuadas para resaltar estos riesgos, lo que incluye signos y síntomas de la intoxicación por opiáceos y estimaciones de la prevalencia de los metabolizadores ultrarrápidos en diversas poblaciones.

El PRAC observó que los seis casos publicados sobre toxicidad por opiáceos (incluidos tres con resultados mortales) en niños que tomaron codeína en dosis recomendadas después de una amigdalectomía o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño ocurrieron en niños. Posteriormente, tres resultaron ser metabolizadores ultrarrápidos o rápidos de codeína y es posible que los problemas respiratorios subyacentes les hicieran susceptibles de desarrollar una depresión respiratoria cuando la codeína se transforma en altos niveles de morfina en los metabolizadores ultrarrápidos. Por tanto, el PRAC consideró que el uso de codeína debe estar contraindicado en niños menores de 18 años que padecen amigdalectomía o adenoidectomía por el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Además, el PRAC recomendó precaución con la subpoblación específica de pacientes que ya presenten compromiso de las vías respiratorias y puedan requerir alivio del dolor postoperatorio y se incluyeron los avisos pertinentes en la información del producto.

El PRAC indicó, igualmente, el caso clínico publicado de depresión respiratoria que causó la muerte de un recién nacido amamantado cuya madre era metabolizadora ultrarrápida de CYP2D6. Se demostró que esto se debía a la presencia de metabolitos de codeína en la leche materna y el PRAC expresó, por tanto, su preocupación sobre el riesgo de intoxicación por opiáceos para el niño, que puede resultar mortal en el caso de que la madre sea una metabolizadora ultrarrápida. Hasta ahora, se han publicado al menos 44 casos de depresión respiratoria neonatal en niños amamantados por madres que tomaban codeína. En vista de estos datos, el PRAC recomendó la contraindicación de la codeína en mujeres durante la lactancia. El uso de la codeína también debe estar contraindicado en pacientes de todas las edades que sean metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6.

El PRAC también concluyó que la codeína, según los datos disponibles, tiene un efecto techo en dosis superiores, por encima de las cuales la incidencia de reacciones adversas aumenta significativamente y estas son dependientes de la dosis. El PRAC consideró, por tanto, que el rango de dosis pediátrica adecuado es de 0,5 a 1 mg/kg y la dosificación precisa está basada en el peso corporal, cuando es posible, y con un uso limitado a tres días.

Relación riesgo/beneficio

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos con codeína indicados en el tratamiento del dolor agudo moderado en los niños sigue siendo positiva, y está sujeta a las indicaciones, contraindicaciones, avisos y otras modificaciones acordadas en la información del producto como está establecido en el Anexo III del dictamen.

Razones de la recomendación por parte del PRAC

Considerando que:

- El PRAC tuvo en cuenta el procedimiento del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, procedente de los datos de farmacovigilancia, para los productos con codeína que están indicados en el tratamiento del dolor en los niños (consultar el Anexo I).
- El PRAC tuvo en cuenta la totalidad de los datos disponibles sobre los productos con codeína que están indicados en el tratamiento del dolor en los niños con respecto al riesgo de intoxicación por opiáceos. Esto incluyó las respuestas por parte de los TAC y los datos de la literatura publicada que se pusieron a disposición desde la expedición inicial de las autorizaciones de comercialización.
- El PRAC llegó a la conclusión de que los datos disponibles indican que la codeína continúa siendo un analgésico eficaz para el tratamiento del dolor agudo moderado que se cree que no se alivia con otros analgésicos. Sin embargo, el PRAC también consideró que su uso puede estar asociado a acontecimientos adversos graves de intoxicación por opiáceos, especialmente en la población pediátrica menor de 12 años.
- El PRAC consideró que los acontecimientos adversos graves de la intoxicación por opiáceos son motivo de especial preocupación en pacientes pediátricos que padecen amigdalectomía o adenoidectomía por el síndrome de apnea obstructiva del sueño y en pacientes que presentan un compromiso de la función respiratoria.
- El PRAC determinó, igualmente, que los poliformismos en el sistema CYP2D6 del citocromo P450 repercuten en el metabolismo de la codeína, lo que puede dar lugar a acontecimientos adversos graves de toxicidad por opiáceos en metabolizadores rápidos o ultrarrápidos de codeína. El PRAC consideró que este riesgo era relevante para los bebés lactantes, cuyas madres son metabolizadoras ultrarrápidas.
- En vista de los datos disponibles y con el fin de mantener una relación riesgo/beneficio favorable, el PRAC consideró que los medicamentos con codeína recomendados en el tratamiento del dolor deben estar indicados solo en niños mayores de 12 años y contraindicados en pacientes pediátricos menores de 18 años que padecen amigdalectomía o adenoidectomía por el síndrome de apnea obstructiva del sueño, así como en mujeres durante la lactancia y pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6. Además, los medicamentos con codeína deben administrarse a la menor dosis y durante el menor tiempo posible.

El PRAC consecuentemente concluyó que, supeditada a las indicaciones, contraindicaciones, avisos y otras modificaciones acordadas en la información del producto, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos con codeína indicados en el tratamiento del dolor agudo moderado en los niños mayores de 12 años sigue siendo favorable.

Por todo ello y de acuerdo con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la modificación de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos mencionados en el anexo I y para los que las enmiendas de la información del producto están establecidas en el anexo III de la recomendación.

2 – Explicación detallada de las diferencias de la recomendación del PRAC

Después de analizar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con todas las conclusiones científicas y los motivos de la recomendación. Sin embargo, el CMDh consideró que las modificaciones eran necesarias para la denominación propuesta en el apartado 4.2 del resumen de las características del producto (RCP) y el apartado 3 del prospecto, con el fin de facilitar la aplicación práctica a nivel nacional, teniendo en cuenta la gama de productos de combinación que se incluyeron en el procedimiento.

Por todo ello, el CMDh volvió a redactar estos apartados de la siguiente manera:

Apartado 4.2 del RCP – Posología y método de administración

Nota: El texto a continuación se debe usar para medicamentos que contengan solo codeína.

«La codeína debe administrarse a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias en intervalos no inferiores a 6 horas. La dosis diaria máxima de codeína no debe exceder los 240 mg».

Nota: Para medicamentos combinados, la posología debe revisarse a nivel nacional y adaptarse de manera que refleje los requisitos específicos del producto teniendo en cuenta los demás principios activos. La dosis diaria máxima de codeína no debe exceder los 240 mg.

«La duración del tratamiento deberá limitarse a 3 días y se deberá aconsejar a los pacientes o los cuidadores que consulten a su médico si no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor».

«Población pediátrica:

Niños con edades de 12 a 18 años:

Nota: El texto a continuación se debe utilizar para medicamentos que contienen solo codeína, aunque debe revisarse a nivel nacional y adaptarse de manera que refleje los requisitos específicos del medicamento en términos de rango de dosificación. El rango aproximado que se recomienda es de 30 a 60 mg.

«La dosis recomendada de codeína para niños de 12 años o más debe ser [Rango de dosis que tiene que ser completada a nivel nacional] cada 6 horas y, si es necesario, hasta una dosis máxima de 240 mg a diario. La dosis se basa en el peso corporal (0,5-1mg/kg)».

Nota: Para medicamentos combinados, la posología debe revisarse a nivel nacional y adaptarse de manera que refleje los requisitos específicos del medicamento teniendo en cuenta los demás principios activos.

Niños con edad inferior a 12 años:

«La codeína no deberá administrarse en niños menores de 12 años por el riesgo de intoxicación por opiáceos debido al metabolismo variable e impredecible de la codeína en morfina (ver apartados 4.3 y 4.4)».

Sección 3 del prospecto - Cómo <tomar> <usar> [Nombre del producto]

«Los niños de 12 años o más deberán tomar [a ser completado a nivel nacional] cada 6 horas, según sea necesario. No tomar más de [A ser completado a nivel nacional y véase nota a continuación] en 24 horas.

Nota: La posología debe revisarse a nivel nacional y adaptarse de manera que refleje los requisitos específicos del medicamento, si es necesario, para tener en cuenta los demás principios activos en los medicamentos combinados. La dosis diaria máxima de codeína no debe exceder los 240 mg.

Este medicamento no deberá tomarse durante más de 3 días. Si el dolor no se alivia después de 3 días, consulte a su médico.

[Nombre del producto] no deberá administrarse a niños menores de 12 años por el riesgo de problemas respiratorios graves».

Además, el CMDh consideró que algunas autorizaciones de comercialización podrían ser revocadas vistas las restricciones citadas sobre la posología así como las restricciones de uso de la codeína en el tratamiento del dolor en niños mayores de 12 años. Por tanto, además de la recomendación del PRAC para modificar las autorizaciones de comercialización, el CMDh también acordó que si una autorización de comercialización no se puede modificar según los términos del acuerdo del CMDh, los Estados miembros pueden plantearse la revocación de esa autorización de comercialización.

Acuerdo del CMDh

Después de tener en cuenta la recomendación del PRAC con fecha de 13 de junio de 2013 en el marco del artículo 107, apartado 1, letra k y apartado 2 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh llegó a un acuerdo sobre la revocación o la modificación, según sea aplicable, de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos con codeína que están indicados en el tratamiento del dolor en los niños.

El calendario de ejecución del acuerdo está definido en el anexo IV.