

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja ravimiohutuse riskihindamise komitee
soovitusest lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus**

Teaduslikud järeldused ja ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Kodeiin (metüülmorfiin) seondub μ -opioidretseptoritega, tekitades analgeesiat ja eufooriat, samuti respiratoorset depressiooni ja mioosi ning vähendades mao motoorikat. Lisaks selle kasutamisele analgeetikumi ehk valuvaigistina kasutatakse seda ka köha ja/või külmetuse sümptomaatiliseks raviks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee viis 2013. aastal läbi artikli 31 kohase esildismenetluse¹, milles käsitleti kodeiini kasutamist valuvaigistina pediaatrilistel patsientidel (edaspidi „lapsed“) opioidi toksilisuse ja järjepidevate riskivähendusmeetmete puudumisega seotud probleemide tõttu, mis tõstatati pärast kirjanduses käsitletud surmaga lõppenud või eluohtlikke respiratoorse depressiooni juhtumeid, kus lastele manustati kodeiini pärast obstruktiivse uneapnoe raviks tehtud adenoidektoomiat/tonsillektoomiat.

Arvestades kõiki sel ajal kättesaadavaid andmeid, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kodeiin on jätkuvalt efektiivne valuvaigisti ägeda mööduka valu ravis vähemalt 12-aastastel lastel valu korral, mida ei peeta teiste valuvaigistitega leevendatavaks. Samuti otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kodeiin peab olema vastunäidustatud alla 18-aastastel lastel, kellele tehakse obstruktiivse uneapnoe sündroomi korral tonsillektoomia ja/või adenoidektoomia, samuti naistel rinnaga toitmise ajal ning patsientidel, kes on teadaolevalt CYP2D6 ensüümi ülikiired metaboliseerijad. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis ka, et kodeiini morfiiniks muutumise metabolismi erinevuste ja ettearvamatusete tõttu on kodeiini kasutamine valuvaigistina seotud opioidi toksilisusest tingitud raskete kõrvalnähtudega, eelkõige alla 12-aastastel lastel, ja seega ei tohi kodeiini sellel patsiendirühmal kasutada. Samuti ei soovitata kasutada kodeiini lastel, kelle hingamist see võib ohustada, sealhulgas neuromuskulaarsete häirete, raskete südame- või hingamisteede haiguste, ülemiste hingamisteede või kopsuinfektsioonide, hulgitraumadega lastel või laste ulatuslike kirurgiliste protseduuride korral. Morfiini toksilisuse sümptomid võivad sellistes tingimustes tugevamalt väljenduda.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohases esildises käsitletakse kodeiini kasutamist lastel köha ja/või külmetuse näidustustel ja selle algatas 2. aprillil 2014 Saksamaa pädev asutus (BfArM) seoses eelnimetatud riskimeetmete kohaldatavusega ka nendele näidustustele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee algatas kodeiini kasulikkuse ja riski suhte läbivaatamise seoses köha ja/või külmetuse raviga lastel. Läbi vaadatakse kõik kodeiini sisaldavad ravimid, mis on heaks kiidetud köha ja/või külmetuse raviks lastel, sealhulgas Euroopa Liidus müügiloo saanud üksik- ja kombineeritud ravimid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed, mis pärinesid eri allikatest – kliinilistest uuringutest, vaatlusuuringutest, metaanalüüsides, samuti turustamisjärgsed andmed ja kirjanduses avaldatud täiendavad andmed kodeiini sisaldavate ravimite kasutamise kohta lastel köha ja/või külmetuse raviks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ka Euroopa ravimiohutuse järelevalve andmebaasist (Eudravigilance) pärit andmeid ja kodeiini väljakirjutamise tavade kohta läbiviidud ravimi kasutamise uuringu andmeid ning pidas nõu Euroopa tervishoiutöötajate organisatsioonide ja pediaatriakomiteega.

Köha on reflektorne vastus trahheobronhiaalpuu mehaanilisele, keemilisele või põletikulisele ärritusele. Köha toimib füsioloogilise funktsioonina hingamisteede puhastamiseks obstruktiivsest või ärritavast ainest või et hoiatada kahjulike ainete eest sissehingatavas õhus.

Kodeiin pärsib köharefleksit, mõjudes vahetult piklikajus asuvalle köhakeskusele. Meditsiinikirjanduses on siiski vähe kliinilisi andmeid, mis toetavad kodeiini efektiivsust köha ja/või külmetuse

¹ 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

sümptomaatilises ravis, sest praeguste tõendite kohaselt ei peeta kodeiini ägeda köha korral lastel efektiivsemaks kui platseebot.

Üldiselt tuvastati ainult neli avaldatud uuringut, milles uuriti kodeiini sisaldavate ravimite kasutamist köha raviks lastel. Kahes uuringus (Kelly *et al* 1963 ja Jaffe *et al* 1983), milles ei osalenud platseebo kontrollrühm, osutati, et kodeiini efektiivsus ei olnud suurem kui teistel köharavimidel, kuid kõrvaltoimete esinemissagedus oli kodeiini ravirühmas suurem kui võrdlusrühmas. Randomiseeritud kliinilises uuringus (G. Jaffe *et al* 1983) ja epidemioloogilises uuringus (F. De Blasio *et al* 2012) ei tõestatud kodeiinravi olulist efektiivsust laste köha ja/või külmetuse ravis. Lisaks tõestati veel ühes lastega läbiviidud randomiseeritud kliinilises uuringus (Taylor *et al* 1993) kodeiini ja dekstrometorfaani kui aktiivse võrdlusravimiga ning platseeborühmaga, et ei kodeiin ega dekstrometorfaan ole alla 12-aastastel lastel köha sümptomaatilises ravis oluliselt efektiivsemad kui platseebo. 2012. aastal kaasati Taylor *et al* uuring laste ja täiskasvanute ägeda köha raviks ambulatoorsetes tingimustes ettenähtud Cochrane käsimüügiravimite läbivaatamise; selle käigus tuvastati veel kaks randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus kodeiini katsetati täiskasvanud patsientidel (Eccles *et al* 1992; C. Freestone 1997). Leiti, et kodeiin ei ole efektiivsem kui platseebo.

Efektiivsuse andmed on seetõttu piiratud, puuduvad hiljutised ja hästi välja töötatud kontrollitud teadusuuringud, mis toetavad selgelt kodeiini kasulikkust lastel köha ja/või külmetuse ravi heakskiidetud näidustustel.

Kodeiini muudab organismis morfiiniks tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6), ensüüm, mis näitab geneetilist polümorfismi. Sõltuvalt ensüümi toimest liigitatakse patsiendid tavaliselt aeglasteks, kiireteks või ülikiireteks metaboliseerijateks. Kiiretel ja ülikiiretel metaboliseerijatel esineb morfiini toksilisuse risk, aeglastel metaboliseerijatel võib aga tekkida risk, et ravim on ebaefektiivne. Kodeiini ettearvamatult ja muutuv metabolism lastel, mida reguleerib CYP2D6 polümorfism, võib põhjustada mõnel lapsel morfiiniga seotud raskete kõrvalnähtude, näiteks hingamisraskuste või respiratoorse depressiooni teket isegi soovitatavatel annustel. Seega kujutab see jätkuvalt muutuvat ohutusrisi laste kõigis vanuserühmades. Kirjandusest pärit, lastega seotud raskete ja surmaga lõppenud juhtumite, ülemaailmsete ravimiohutuse järelevalve andmebaaside ja reguleerivate asutuste andmebaaside läbivaatamine näitab, et kodeiini hingamist pärssiv toime mõjutab hingamisteede tüsistuste esinemist. Opioidi toksilisuse risk avaldub eelkõige ülikiirete metaboliseerijate hulgas selle raskete tagajärgede tõttu respiratoorsele depressioonile.

Kokku tuvastati avaldatud kirjanduses laste köha ja hingamisteede infektsiooni ravist tingitud kodeiinimürgistuse 14 teadet. Nende juhtumite läbivaatamisel märgiti, et neli juhtu lõppesid surmaga. Ülejäänud juhtumid olid kõik eluohtlikud, kuid lõppesid täieliku paranemisega. Laste vanus oli vahemikus 17 päeva kuni 6 aastat. Andmebaasi Eudravigilance andmeid analüüsid tuvastati kokku 50 teatatud juhtu, mis on seotud opiaadi toksilisusega, nendest 31 juhtu olid seotud nooremate kui 6-aastastega (sh 4 surmajuhtu), 7 juhtu 6–12-aastastega (sh 1 surmajuht) ja ülejäänud 12 juhtumit olid seotud 12–18-aastastega (sh 1 surmajuht). Üldiselt olid enamikul juhtudest (38/50) patsiendid nooremad kui 12-aastased ja 6 juhtu lõppesid surmaga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et ehkki suurema riskiga pediaatriliste patsiendirühmade tuvastamise ja vanuse mõju kohta kodeiini metabolismile ei ole täit selgust, on vastasündinud, imikud ja väikelapsed opioidide toksilisusele vastuvõtlikumad ja seetõttu on neil erisk eluohtlikuks respiratoorseks depressiooniks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas, et ensüümisüsteemi, mis vastutab kodeiini ainevahetuse eest, saab vähemalt 12-aastastel lastel võrrelda täiskasvanute vastava süsteemiga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et ülemiste hingamisteede infektsioonidega seotud köha on lastel peamine köha põhjus. Enamiku lapsee hingamisteede infektsioonidest, millega kaasneb köha, põhjustavad viirusinfektsioonid, mis on iseenesest mööduvad ja kestavad vaid mõne päeva, kuid

kroonilise köha korral tuleb ravi suunata põhihaigusele^{2,3} (Ameerika lastearstide akadeemia ravimikomisjon (*American Academy of Paediatrics Committee on Drugs*) 1997, Ameerika lastearstide akadeemia (*American Academy of Paediatrics*), Ameerika lastearstide akadeemia aegunud või kinnitatud väljaanded 2006). Sellistes kliinilistes tingimustes ei eeldata, et kodeiini kasutamine on väga kasulik, kuid tuvastatud riskid võivad põhjustada raskeid tagajärgi. Eeltoodu põhjal soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee kehtestada piirangud kodeiini kasutamisele lastel köha ja/või külmetuse ravis. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et alla 12-aastastel lastel on eririsk eluohtlikuks respiratoorseks depressiooniks ja seetõttu on kodeiini kasutamine alla 12-aastastel lastel vastunäidustatud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et 12–18-aastastele lastele, kelle hingamisfunktsioon võib olla ohus, sealhulgas neuromuskulaarsete häirete, raskete südame- või hingamisteede haiguste, ülemiste hingamisteede või kopsuinfektsioonide, hulgitraumadega lastele või lastele, kellele tehakse ulatuslikke kirurgilisi protseduure, ei soovitata kodeiini, sest need tingimused võivad morfiini toksilisuse sümptomeid halvendada.

Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kodeiini kasutamisel köha ja/või külmetuse sümptomaatilises ravis tuleb kohaldada eelmises esildismenetluses kehtestatud riskivähendusmeetmeid. See on näiteks vastunäidustus igas vanuses patsientidel, kes on teadaolevalt CYP2D6 ensüümi ülikiired metaboliseerijad, ja igas vanuses imetavatel naistel. Seega märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõigil täiskasvanutel mis tahes näidustusel heaks kiidetud kodeiini sisaldavate ravimite määrgistusele tuleb lisada nimetatud vastunäidustused. Seepärast soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Euroopa Liidu liikmesriikide riiklikud pädevad asutused võtaksid vajalikke meetmeid, et ainult täiskasvanute jaoks heaks kiidetud kodeiini sisaldavate ravimite määrgistust ajakohastataks vastunäidustustega.

Samuti järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et juhusliku üleannustamise riski (neli tuvastatud juhtu) saab vähendada, kasutades lastekindlaid pakendeid. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lastekindlaid pakendeid kõigil kodeiini sisaldavatel suukaudsetel vedelatel ravimitel.

Arvestades kõike eespool kirjeldatud, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et lastel köha ja/või külmetuse raviks näidustatud kodeiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, kui arvestatakse arvamuse III lisas sätestatud kokkulepitud näidustusi, vastunäidustusi, hoiatusi ja teisi ravimiteabe muudatusi.

Üldine järeldus ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestada tuleb järgmist.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist, mis käsitles lastel köha ja/või külmetuse raviks kasutatavate kodeiini sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus kättesaadavaid andmeid kodeiini sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta köha ja/või külmetuse ravis lastel seoses opioidide toksilisuse riskiga. Need andmed olid näiteks müügiloo hoidja vastused, kirjanduse andmed, mis olid kättesaadavad alates müügilubade esialgsest väljaandmisest, ning konsultatsioonid tervishoiutöötajate ja teiste ekspertidega.

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.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seisukohal, et leidub vähe tõendeid, mis toetavad kodeiini efektiivsust köha ja külmetuse korral ja et need on enamasti iseenesest mööduvad haigusseisundid. Ravijuhistes soovitatakse ravida lastel püsivat kroonilist köha etioloogia alusel.
- Pärast tutvumist kättesaadavate tõendite ja eriti opioidi toksilisusega seotud raskete kõrvaltoimete riskiga lastel, haiguse iseloomu ja kliiniliste ekspertide seisukohtadega, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kodeiini sisaldavate ravimite kasutamine lastel köha ja/või külmetuse raviks ei ole soovitatav.
- Lisaks leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et olemasolevad tõendid osutavad, et alla 12-aastastel lastel on eririsk eluohtlikuks respiratoorseks depressiooniks, ja järeldas seetõttu, et kodeiini sisaldavate ravimite kasutamine köha ja/või külmetuse raviks alla 12-aastastel lastel on vastunäidustatud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et 12–18-aastastel ohustatud hingamisfunktsiooniga lastel ei soovitata kodeiini kasutada.
- Samuti leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee kooskõlas lastel kodeiini valuvaigistina kasutamise läbivaatamisel kehtestatud piirangutega, et kõik köha ja/või külmetuse raviks ettenähtud kodeiini sisaldavad ravimid peavad olema vastunäidustatud imetavatel naistel, samuti patsientidel, kes on teadaolevalt CYP2D6 ensüümi ülikiired metaboliseerijad.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis lõppjäreldusele, et kodeiini sisaldavate, lastel köha ja/või külmetuse raviks ettenähtud ravimite kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, kui ravimiteabesse lisatakse piirangud, hoiatused ja teised kokku lepitud muudatused.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta I lisas osutatud, lastel köha ja/või külmetuse raviks ettenähtud kodeiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisas.

2. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm üldiste teaduslike järelduste ja soovitusel alustega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm leidis aga, et arvestades soovitatud vastunäidustust kodeiini kasutamisele köha ja/või külmetuse raviks alla 12-aastastel lastel, tuleb mõned müügiload võib-olla kehtetuks tunnistada. Seetõttu leppis kooskõlastusrühm lisaks müügilubade muutmist käsitlevale ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel kokku ka selles, et kui müügiluba ei saa kooskõlastusrühma kokkuleppe tingimuste kohaselt muuta, kaaluvad liikmesriigid asjaomase müügiloa tühistamist.

Kooskõlastusrühm leidis lisaks, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.2 ja 4.6 ning pakendi infolehe lõigus 2 tuleb kavandatud sõnastust veidi muuta, et soodustada nende praktilist rakendamist riiklikul tasandil, arvestades menetletavate kombinatsioonravimite laia valikut. Seega tuleb juhul, kui ravimi omaduste kokkuvõtete nimetatud lõikudes viidatakse kodeiinile ja ravim on kodeiini ja teisi toimeaineid sisaldav kombinatsioonravim, muuta sõnastust, lisades rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse „kodeiin“ asemel asjaomaste ravimite väljamõeldud nimetuse.

Lisaks märkis kooskõlastusrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude kohaselt, et igas vanuses imetavatele naistele kehtivat vastunäidustust tuleb kohaldada ka täiskasvanutele kõigi heaks kiidetud kodeiini sisaldavate ravimite suhtes, sõltumata näidustusest. Seega tuleks riiklikul tasandil kaaluda selle vastunäidustuse lisamist ainult täiskasvanute jaoks heaks kiidetud kodeiini sisaldavate ravimite märgistusele vastavate müügiloa hoidjate esitatud muutmistaotluse kaudu.

Samuti leidis kooskõlastusrühm, et juhusliku üleannustamise riski (neli tuvastatud juhtu) saab vähendada, kasutades kõigil kodeiini sisaldavatel vedelatel ravimitel lastekindlaid pakendeid. Seetõttu peavad kodeiini sisaldavate suukaudsete ravimvormide müügiloa hoidjad arutama liikmesriikide pädevate asutustega selle vähendusmeetme kohaldatavust nende territooriumil.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma kokkulepe

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude kaalumist nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm selle üldiste teaduslike järeldustega ning võttis seisukoha, et ravimite müügiload tuleb kas tühistada või neid vajaduse kohaselt muuta.

Kokkuleppe rakendamise ajakava on sätestatud IV lisas.