

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle tai ehdollisten myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys eroista lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean suosituksiin nähden

Tieteelliset johtopäätökset

Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) arvioi lääketurvatoiminnan riskinarviointiryhmän (PRAC:n) 13. kesäkuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka koskee kodeiinia sisältäviä, lasten kivun hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita.

1. PRAC:n suositus

Kodeiinia sisältäviä lääkevalmisteita on hyväksytty Euroopassa kansallisesti, ja ne on tarkoitettu aikuisten ja lasten kivun hoitoon. Niitä käytetään yleisesti muiden kipulääkkeiden, kuten tulehduskipulääkkeiden ja muiden kuin opioidipohjaisten kipulääkkeiden kanssa. Kodeiinin kipua lieventävät ominaisuudet syntyvät, kun se muuttuu elimistössä morfiiniksi sytokromi P450 -entsyymi CYP2D6:n vaikutuksesta. Kodeiinin myrkyllisyys johtuu pääasiassa sen opioidivälitteisistä vaikutuksista. On todettu, että CYP2D6 on hyvin polymorfinen, ja yksilöt luokitellaan yleensä hitaiksi, nopeiksi tai ultranopeiksi metaboloijiksi entsyymin aktiivisuuden mukaan. Kun nopeisiin tai ultranopeisiin metaboloijiin liittyy morfiinimyrkytyksen riski, hitailla metaboloijilla on puutteellisen tehon suurentunut riski.

Kirjallisuudessa on kuvattu joukko tapauksia, joissa kodeiinilla hoidetuille lapsille on kehittynyt opioidimyrkytys. Joissakin tapauksissa se on johtanut kuolemaan. Näille lapsille tehtiin nielurisojen poistoleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän vuoksi, ja heille kehittyi hengityslama sen jälkeen, kun kodeiinia oli käytetty kipulääkkeenä terapeuttisella annoksella. Lisäksi eräässä julkaistussa tapausselostuksessa kuvattiin hengityslamaa, joka johti rintaruokinnassa olevan vauvan kuolemaan, sillä vauvan äiti oli CYP2D6-entsyymien osalta ultranopea metaboloija. Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) keskusteli tästä ongelmasta syyskuun 2012 kokouksessaan ja nosti esiin huolenaiheita, jotka koskevat vakavan opioidimyrkytyksen mahdollisuutta, kun kodeiinia käytetään kipulääkkeenä pediatriisilla potilailla. Tämän vuoksi aloitettiin direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen menettely kodeiinin hyöty-riskisuhteen arvioimiseksi lasten kivun hoidossa.

Arvioituaan kaikki kodeiinia sisältävien, lasten kivun hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta saatavilla olevat tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset PRAC totesi, että kodeiinin metabolian farmakokinetiikasta lapsilla on saatavilla paljon vähemmän tietoa kuin sen farmakokinetiikasta aikuisilla. Saatavilla olevien tietojen mukaan vaikuttaa siltä, että munuaisjärjestelmän kypsyys sekä lääkeaineiden metaboliaan liittyvät entsyymit, ruumiinpaino tai koostumus sekä kodeiinin metaboliaan ja farmakologiaan osallistuvien entsyymien ontogenia voivat vaikuttaa sen kipua lievittävään tai myrkylliseen vaikutukseen. Tämä voi aiheuttaa farmakokineettisiä eroja lapsilla ja aikuisilla sekä eri ikäryhmiin kuuluvilla lapsilla (vastasyntyneet, pikkulapset).

Arvioituaan saatavilla olevat tiedot tehosta PRAC katsoi, että kodeiinin analgeettinen profiili ei ole parempi kuin muilla kipulääkkeillä, kuten tulehduskipulääkkeillä ja muilla kuin opioidipohjaisilla kipulääkkeillä, lasten leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa. PRAC kuitenkin totesi, että kodeiinilla on edelleen sijansa pediatrien potilaiden akuutin kivun hoidossa, mutta kun otetaan huomioon sen riskit, sitä tulee käyttää vain silloin, kun akuuttia kohtalaisen voimakasta kipua ei katsota voitavan lievittää muilla kipulääkkeillä. Lisäksi suositeltiin, että sitä on käytettävä pienimmällä tehokkaalla annoksella lyhyin mahdollinen aika.

Vaikka on tiettyjä epäselvyyksiä, jotka liittyvät sen pediatrien potilasryhmän tunnistamiseen, jolla on suurentunut riski, ja siihen, miten ikä vaikuttaa kodeiinin metaboliaan, PRAC katsoi, että vastasyntyneet, taaperoikäiset ja pienet lapset voivat olla muita alttiimpia opioidimyrkytykselle. Jotta tätä riskiä voidaan pienentää riittävästi, PRAC katsoi, että kodeiinia saa käyttää vain yli 12-vuotiailla lapsilla, sillä yli 12-vuotiailla kodeiinin metaboliaan osallistuvien entsyymijärjestelmien voidaan katsoa olevan verrattavissa aikuisten järjestelmiin. Lisäksi CYP2D6 on erittäin polymorfinen, jolloin hitaiden metaboloijien hoitovaste on todennäköisesti heikompi, kun taas nopeilla ja ultranopeilla metaboloijilla on opioidimyrkytykseen liittyvien vakavien ja kohtalokkaiden haittavaikutusten riski. PRAC totesi, että potilaiden genotyypin/fenotyypin seulonta ennen kodeiinin määräämistä ei onnistu käytännössä. Tämän vuoksi komitea suositteli asianmukaisia varoituksia näiden riskien korostamiseksi, mukaan lukien opioidimyrkytyksen merkit ja oireet sekä arviot siitä, kuinka paljon ultranopeita metaboloijia eri populaatioissa on.

PRAC totesi, että kuusi julkaistua opioidimyrkytystapausta (joista kolme johti kuolemaan) lapsilla, joille oli annettu suositeltu annos kodeiinia nielurisojen ja/tai kitarisan poistoleikkauksen jälkeen, liittyivät siis lasten obstruktiivisen uniapnean hoitamiseen. Kolmen lapsen todettiin jälkikäteen olleen joko ultranopeita tai nopeita kodeiinien metaboloijia, ja leikkauksen syynä olleet hengitysongelmat olivat saattaneet herkistää lapsia hengityslaman kehittymiselle, kun kodeiini muuttuu suureksi morfiinipitoisuudeksi ultranopeilla metaboloijilla. Näin ollen PRAC katsoi, että kodeiinin käytön on oltava vasta-aiheista alle 18-vuotiailla lapsilla, joille tehdään nielurisojen ja/tai kitarisan poistoleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän hoitamiseksi. Lisäksi PRAC suositteli, että on noudatettava varovaisuutta tietyissä potilasalaryhmissä, joilla voi jo olla vaikeutunut hengitys ja jotka tarvitsevat leikkauksenjälkeistä kivunlievitystä. Tuotetietoihin on lisättävä tätä koskevat asianmukaiset varoitukset.

PRAC arvioi myös julkaistun hengityslamatapauksen, joka johti rintaruokinnassa olevan vauvan kuolemaan, sillä vauvan äiti oli CYP2D6-entsyymien osalta ultranopea metaboloija. Tämän katsottiin johtuvan siitä, että rintamaidossa oli kodeiinin metaboliitteja. Sen vuoksi PRAC piti vauvoihin kohdistuvan opioidimyrkytyksen riskiä huolestuttavana, sillä se voi johtaa kuolemaan, jos äiti on ultranopea metaboloija. Tähän mennessä on julkaistu ainakin 44 tapausta, joissa kodeiinia käyttäneiden äitien rintaruokinnassa oleville vauvoille on kehittynyt hengityslama. Näiden tietojen perusteella PRAC suositteli, että kodeiini määritetään vasta-aiheiseksi imettäville naisille. Kodeiinin käytön on oltava vasta-aiheista myös kaikenikäisillä potilailla, joiden tiedetään olevan ultranopeita CYP2D6-metaboloijia.

Lisäksi PRAC totesi saatavilla olevien tietojen osoittavan, että kodeiinilla on kattovaikutus suuremmilla annoksilla, joiden ylityttyä lääkkeen haittavaikutusten ilmaantuminen lisääntyy, ja ne ovat annoksesta riippuvaisia. Tämän vuoksi PRAC piti annosväliä 0,5–1 mg/kg asianmukaisena lapsille. Annostus on määritettävä painon perusteella, mikäli mahdollista, ja lääkkeen käyttö on rajoitettava kolmeen päivään.

Hyöty-riskisuhde

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden, jotka on tarkoitettu lasten akuutin kohtalaisen voimakkaan kivun hoitoon, hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset, jotka koskevat käyttöaihetta, vasta-aiheita, varoituksia ja muita muutoksia. Ne on esitetty tämän lausunnon liitteessä III.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski kodeiinia sisältäviä, lasten kivun hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita (katso liite I). Menettelyn perusteena olivat lääketurvatoiminnasta saadut tiedot.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot kodeiinia sisältävistä lääkevalmisteista, jotka on tarkoitettu lasten kivun hoitoon, opioidimyrkytyksen riskin kannalta. Tähän sisältyivät myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset ja julkaistut kirjallisuustiedot, jotka ovat tulleet saataville alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen.
- PRAC päätti, että saatavilla olevat tiedot osoittavat kodeiinin olevan edelleen tehokas kipulääke akuutin kohtalaisen voimakkaan kivun hoidossa, kun sen ei oleteta lievittyvän muilla kipulääkkeillä. PRAC kuitenkin totesi, että sen käyttöön voi liittyä vakavia opioidimyrkyksestä johtuvia haittavaikutuksia varsinkin alle 12-vuotiailla lapsipotilailla.
- PRAC piti opioidimyrkyksestä johtuvia vakavia haittavaikutuksia erityisen huolestuttavina niillä lapsipotilailla, joille tehdään nielurisojen ja/tai kitarisan poistoleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän hoitamiseksi, ja niillä potilailla, joiden hengitys on vaikeutunut.

- PRAC myös totesi, että sytokromi 450 CYP2D6 -järjestelmän monimuotoisuus vaikuttaa kodeiinin metaboliaan, mikä voi johtaa vakavien opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten kehittymiseen niillä potilailla, jotka ovat kodeiinin osalta ultranopeita tai nopeita metaboloijia. PRAC katsoi tämän riskin olevan merkityksellinen rintaruokinnassa oleville vauvoille, joiden äidit ovat ultranopeita metaboloijia.
- Sen vuoksi PRAC katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella – ja jotta suotuisa hyöty-riskisuhde voidaan säilyttää – kodeiinia sisältävät valmisteet, jotka on tarkoitettu kivun hoitoon, on määritettävä aiheenmukaiseksi ainoastaan yli 12-vuotiaille lapsille, ja että ne on määritettävä vasta-aiheisiksi alle 18-vuotiaille lapsille, joille tehdään nielurisojen ja/tai kitarisan poistoleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän hoitamiseksi, sekä naisille imetyksen ajaksi ja potilaille, joiden tiedetään olevan CYP2D6:n ultranopeita metaboloijia. Tämän lisäksi kodeiinia sisältäviä valmisteita on käytettävä pienimmällä annoksella lyhyin mahdollinen aika.

PRAC:n päätelmä on, että kodeiinia sisältävien, akuutin kohtalaisen voimakkaan kivun hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että käyttöaiheeseen, vasta-aiheisiin, rajoituksiin, varoituksiin ja muihin tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti PRAC suosittelee, että kaikkia liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupia muutetaan. Tuotetietojen muutokset on esitetty suosituksen liitteessä III.

2 – Yksityiskohtainen selvitys eroista PRAC:n suosituksiin nähden

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. CMDh katsoi kuitenkin, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 ja pakkausselosteen kohtaan 3 ehdotettuja sanamuotoja oli muutettava käytännön toteuttamisen helpottamiseksi kansallisella tasolla, kun otetaan huomioon, että menettelyyn sisältyi joukko yhdistelmävalmisteita.

Sen vuoksi CMDh muotoili näiden kohtien sanamuodon uudelleen seuraavasti:

Valmisteyhteenvedon kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Huomio: Vain kodeiinia sisältävien valmisteiden yhteydessä on käytettävä seuraavaa tekstiä:

”Kodeiinia on käytettävä pienin tehokas annos lyhyin mahdollinen aika. Tämä annos saadaan ottaa enintään neljä kertaa päivässä vähintään kuuden tunnin välein. Kodeiinin päivittäinen enimmäisannos on 240 mg, joka ei saa ylittyä.”

Huomio: Yhdistelmävalmisteiden osalta annostus on arvioitava kansallisesti ja sitä on muutettava ottaen huomioon valmisteen erityisvaatimukset muiden vaikuttavien aineiden kannalta. Kodeiinin päivittäinen enimmäisannos on 240 mg, joka ei saa ylittyä.”

”Hoidon kesto on rajattava kolmeen päivään. Jos kipu ei lieviy tehokkaasti, potilaiden/hoitajien on otettava yhteyttä lääkäriin.”

”Pediatriiset potilaat:

12–18-vuotiaat lapset:

Huomio: Vain kodeiinia sisältävien valmisteiden osalta on käytettävä seuraavaa tekstiä, mutta se on arvioitava kansallisesti ja sitä on tarvittaessa muutettava ottaen huomioon valmisteen erityisvaatimukset annostusvälin kannalta. Suositeltu annostusväli on noin 30–60 mg.

”Suositeltu kodeiiniannos vähintään 12-vuotiaille lapsille on [annosväli täytetään kansallisesti] kuuden tunnin välein tarvittaessa. Kodeiinin enimmäisannos päivässä on 240 mg. Annos perustuu ruumiinpainoon (0,5–1 mg/kg).”

Huomio: Yhdistelmävalmisteiden osalta annostus on arvioitava kansallisesti ja sitä on muutettava ottaen huomioon valmisteen erityisvaatimukset muiden vaikuttavien aineiden kannalta.

Alle 12-vuotiaat lapset

"Kodeiinia ei saa käyttää alle 12-vuotiailla lapsilla opioidimyrkytyksen riskin vuoksi. Riski johtuu kodeiinin metabolian vaihtelusta sen muuttuessa morfiiniksi, eikä tätä vaihtelua voi ennakoida (katso kohdat 4.3 ja 4.4)."

Pakkausselosteen kohta 3 – Miten [valmisteen nimi] <otetaan> <käytetään>

"Yli 12-vuotiaiden lasten on otettava [täytetään kansallisesti] kuuden tunnin välein tarvittaessa. Älä ota enempää kuin [täytetään kansallisesti, katso jäljempänä oleva huomautus] 24 tunnin aikana.

Huomio: Annostus on arvioitava kansallisesti ja sitä on muutettava tarvittaessa ottaen huomioon valmisteen erityisvaatimukset yhdistelmävalmisteiden muiden vaikuttavien aineiden kannalta. Kodeiinin päivittäinen enimmäisannos on 240 mg, joka ei saa ylittyä."

Tätä lääkettä saa ottaa enintään kolmen päivän ajan. Jos kipu ei lieviy kolmen päivän jälkeen, ota yhteyttä lääkäriin.

[Valmisteen nimi] ei saa antaa alle 12-vuotiaalle lapsille vakavien hengitysongelmien riskin vuoksi".

Lisäksi CMDh katsoi, että edellä esitettyjen annostusrajoitusten sekä kodeiinin käyttöä yli 12-vuotiaiden lasten kivun hoidossa koskevien rajoitusten perusteella joitakin myyntilupia voidaan joutua peruuttamaan. PRAC:n myyntilupien muuttamista koskevan suosituksen lisäksi CMDh myös päätti, että jos myyntilupaa ei voida muuttaa CMDh:n sopimuksessa esitettyjen ehtojen mukaisesti, jäsenvaltiot voivat harkita kyseisen myyntiluvan peruuttamista.

CMDh:n sopimus

Käsiteltyään PRAC:n suosituksen, joka on päivätty 13. kesäkuuta 2013 ja joka on direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan mukainen, CMDh pääsi sopimukseen kodeiinia sisältävien, lasten kivun hoitoon tarkoitettujen valmisteiden myyntilupien peruuttamisesta tai muuttamisesta.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on esitetty liitteessä IV.