

Prilog II

Znanstveni zaključci i razlozi za stavljanje izvan snage ili izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i detaljno objašnjenje odstupanja od preporuka PRAC-a

Znanstveni zaključci

CMDh je razmotrio dolje navedenu preporuku PRAC-a objavljenu 13. lipnja 2013. vezanu uz medicinske proizvode koji sadrže kodein indicirane za reguliranje boli kod djece.

1. Preporuka PRAC-a

Proizvodi koji sadrže kodein odobreni su na nacionalnim razinama u Europi i indicirani su za reguliranje boli kod odraslih i djece. Obično se upotrebljavaju u kombinaciji s drugim analgeticima, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi i neopioidni analgetici. Analgetička svojstva kodeina proizlaze iz njegove pretvorbe u morfij pomoću enzima CYP2D6 citokroma P450, a njegova toksičnost proizlazi uglavnom iz opioidnih učinaka. Utvrđeno je da je CYP2D6 podložan širokom polimorfizmu, a pojedinci se obično svrstavaju među slabe (PM), široke (EM) ili ultrabrze metabolizatore (UM), ovisno o aktivnosti enzima. Dok su metabolizatori EM i UM u opasnosti od toksičnosti morfija, metabolizatori PM mogu imati veći rizik od nedostatka učinka.

U literaturi je opisan niz slučajeva opioidne toksičnosti kod djece liječene kodeinom, sa smrtnim ishodom. Ta su djeca bila podvrgnuta tonzilektomiji zbog opstruktivne apneje u snu i nakon primjene kodeina kao analgetika u terapijskoj dozi došlo je do respiratorne depresije. Također, u jednom je objavljenom izvješću opisana respiratorna depresija koja je dovela do smrti dojenog novorođenčeta čija je majka bila ultrabrzi metabolizator CYP2D6. Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) razmotrilo je problem na sastanku u rujnu 2012. i pokazalo zabrinutost radi mogućnosti teške opioidne toksičnosti vezane uz upotrebu kodeina kao analgetika kod pedijatrijske populacije. Utvrđena je potreba za revizijom procjene prednosti i rizika kodeina u regulaciji boli kod djece u članku 31. Direktive 2001/83/EZ.

Nakon revizije svih dostupnih podataka o učinkovitosti i sigurnosti medicinskih proizvoda koji sadrže kodein indiciranih za regulaciju boli kod djece, uključujući nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH), PRAC je zaključio da su podaci o farmakokinetici metabolizma kodeina kod djece ograničeniji nego što je dostupno za odrasle. Dostupni podaci govore da zrelost bubrežnog sustava i enzima koji metaboliraju lijek, tjelesna težina te sastav i ontogeneza enzima koji sudjeluju u metabolizmu i farmakologiji kodeina mogu biti presudni za njegov analgetički ili toksični učinak pa stoga dolazi do farmakokinetičkih razlika između djece i odraslih, kao i između različitih dobnih skupina djece (novorođenčad, dojenčad).

Glede učinkovitosti, nakon revizije dostupnih podataka o učinkovitosti, PRAC je zaključio da analgetički profil kodeina nije bolji od drugih analgetika, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi i neopioidni analgetici za regulaciju boli kod djece. Ipak, PRAC je zaključio da kodein ima svoje mjesto u liječenju akutne boli kod pedijatrijske populacije, no s obzirom na rizike, treba ga upotrebljavati samo za regulaciju akutne srednje boli za koju se smatra da se ne može ukloniti drugim analgeticima. Preporučeno je i da se upotrebljava u najnižoj učinkovitoj dozi u najkraćem mogućem trajanju.

Iako su priznali da ostaju nepoznanice vezane uz identifikaciju određene pedijatrijske populacije koja nosi veći rizik i utjecaj dobi na metabolizam kodeina, mišljenje PRAC-a bilo je da nedonoščad, dojenčad i mala djeca mogu biti osjetljiva na opioidnu toksičnost. Da bi rizik smanjili na najmanju moguću mjeru, PRAC je zaključio da se kodein smije upotrebljavati samo kod djece starije od 12 godina budući da se enzimski sustavi odgovorni za metabolizam kodeina u djece starije od 12 godina mogu smatrati usporedivima sa sustavima odraslih. Nadalje, CYP2D6 je podložan širokom polimorfizmu tako da je vjerojatno da će slabi metabolizatori lošije reagirati na lijek dok kod širokih i ultrabrzih metabolizatora postoji opasnost od teških i smrtnih nuspojava opioidne toksičnosti. PRAC je zaključio da ispitivanje genotipa/fenotipa kod pacijenata prije propisivanja kodeina nije moguće u praksi, stoga su preporučena prikladna upozorenja o rizicima, uključujući znakove i simptome opioidne toksičnosti i procjenu učestalosti ultrabrzih metabolizatora kod različitih populacija.

PRAC je zabilježio šest objavljenih slučajeva opioidne toksičnosti (uključujući tri sa smrtnim ishodom) kod djece koja su uzimala kodein u preporučenim dozama nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije radi opstruktivne apneje u snu. Naknadno je utvrđeno da su tri slučaja bila ultrabrzi ili široki metabolizatori kodeina i njihove dišne poteškoće možda su ih učinili osjetljivijima na razvoj respiratorne depresije gdje se kodein pretvara u visoke razine morfija kod ultrabrzih metabolizatora. Stoga je PRAC zaključio da bi za djecu mlađu od 18 godina koja su podvrgnuta tonzilektomiji i/ili adenoidektomije za sindrom opstruktivne apneje u snu kodein trebao biti kontraindiciran. Nadalje, PRAC je preporučio oprez kod određene populacije pacijenata koji možda već imaju oštećene dišne putove i zahtijevaju lijekove za postoperativnu bol pa su prikladna upozorenja objavljena uz proizvode.

PRAC je zabilježio i objavljeni slučaj respiratorne depresije sa smrtnim ishodom kod dojenog novorođenčeta čija je majka bila ultrabrzi metabolizator CYP2D6. Zaključeno je da je do toga došlo zbog prisutnosti metabolita kodeina u majčinom mlijeku te je PRAC izrazio zabrinutost zbog rizika opioidne toksičnosti kod dojenčadi, koja može biti smrtna ako je majka ultrabrzi metabolizator. Do danas je objavljeno 44 slučajeva neonatalne respiratorne depresije kod dojenčadi čije su majke uzimale kodein. S obzirom na te podatke, PRAC je preporučio kontraindiciranje upotrebe kodeina za dojilje. Kodein bi trebao biti kontraindiciran i za pacijente svih dobi za koje je poznato da su ultrabrzi metabolizatori CYP2D6.

PRAC je zaključio i da dostupni podaci pokazuju da kodein ima vršni učinak u visokim dozama, iznad kojih postoji zabilježen porast nuspojava te da to ovisi o doziranju. PRAC je stoga zaključio da je prikladna pedijatrijska doza između 0,5 i 1 mg/kg, s preciznim doziranjem na temelju tjelesne težine ako je izvedivo i u ograničenom trajanju do tri dana.

Procjena prednosti i rizika

Nakon gore navedenih zaključaka, PRAC je zaključio da procjena prednosti i rizika za proizvode koji sadrže kodein u regulaciji akutne srednje boli kod djece ostaje povoljna, uz dogovorene indikacije, kontraindikacije, upozorenja i druge izmjene informacija o proizvodu kako je navedeno u Prilogu III. mišljenja.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da,

- PRAC je razmotrio postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ koji proizlazi iz podataka o farmakovigilanciji za proizvode koji sadrže kodein indicirane za regulaciju boli kod djece (vidi Prilog I.).
- PRAC je razmotrio sve podatke dostupne za proizvode koji sadrže kodein indicirane za regulaciju boli kod djece vezane uz opasnost od opioidne toksičnosti. To uključuje podatke nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podatke iz objavljene literature koji su postali dostupni od prvotnog izdanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- PRAC je zaključio da dostupni podaci pokazuju da je kodein učinkovit analgetik za liječenje akutne srednje boli za koju se smatra da se ne može ukloniti drugim analgeticima. No PRAC je zaključio i da njegova upotreba može biti povezana s teškim nuspojavama opioidne toksičnosti, posebice kod pedijatrijske populacije mlađe od 12 godina.

- PRAC je izrazio zabrinutost zbog teških nuspojava opioidne toksičnosti kod pedijatrijskih pacijenata podvrgnutih tonzilektomiji i/ili adenoidektomiji za sindrom opstruktivne apneje u snu i kod pacijenata s oštećenim dišnim sustavom.
- PRAC je zaključio da polimorfizam u sustavu citokroma P450 CYP2D6 utječe na metabolizam kodeina, što može dovesti do teških nuspojava opioidne toksičnosti kod ultrabrzih ili širokih metabolizatora. PRAC smatra da taj rizik treba uzeti u obzir kod dojenčadi čije su majke ultrabrizi metabolizatori.
- PRAC je stoga zaključio da s obzirom na dostupne podatke i radi povoljne procjene prednosti i rizika, proizvodi koji sadrže kodein indicirani za regulaciju boli trebaju biti indicirani za djecu stariju od 12 godina i kontraindicirani za pedijatrijske pacijente mlađe od 18 godina koji su podvrgnuti tonzilektomiji i/ili adenoidektomiji za sindrom opstruktivne apneje u snu, kao i za dojičice i pacijente za koje je poznato da su ultrabrizi metabolizatori CYP2D6. Nadalje, proizvode koji sadrže kodein treba upotrebljavati u najmanjim dozama i u najkraćem trajanju.

PRAC je zato zaključio da, uz dogovorene indikacije, kontraindikacije, upozorenja i druge izmjene informacija o proizvodu, procjena prednosti i rizika za proizvode koji sadrže kodein indicirane za regulaciju akutne srednje boli kod djece starije od 12 godina ostaje povoljna.

Stoga, u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve medicinske proizvode navedene u Prilogu I. i za koje su izmjene podataka o proizvodu određene u Prilogu III. preporuke.

2. Detaljno objašnjenje odstupanja od preporuke PRAC-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh se složio s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No CMDh smatra da treba izmijeniti formulaciju odjeljka 4.2 Sažetka opisa sredstava lijeka i odjeljka 3. upute o lijeku, da bi se omogućila provedba na nacionalnoj razini, uzimajući u obzir raspon kombinacija proizvoda uključenih u postupak.

Stoga je CMDh preformulirao te odjeljke na sljedeći način:

Odjeljak 4.2 Sažetka opisa sredstava lijeka - Doziranje i način primjene

Napomena: Za proizvode koji sadrže samo kodein treba upotrijebiti tekst u nastavku.

„Kodein valja upotrebljavati u najnižoj učinkovitoj dozi u najkraćem mogućem trajanju. Doza se može uzimati do 4 puta dnevno s razmacima od najmanje 6 sati. Maksimalna dnevna doza kodeina ne smije premašiti 240 mg.“

Napomena: Za kombinacijske proizvode doziranje treba procijeniti na nacionalnoj razini i prilagoditi određenim preduvjetima proizvoda u skladu s drugim djelatnim tvarima. Maksimalna dnevna doza kodeina ne smije premašiti 240 mg.

„Trajanje liječenja treba ograničiti na 3 dana i ako ne dođe do uklanjanja boli, pacijenti/njegovatelji trebaju potražiti savjet liječnika.“

„Pedijatrijska populacija:

Djeca između 12 i 18 godina:

Napomena: Za proizvode koji sadrže samo kodein treba upotrijebiti tekst u nastavku, ali doziranje treba procijeniti na nacionalnoj razini i prilagoditi određenim preduvjetima proizvoda. Preporučeni približni raspon iznosi od 30 do 60 mg.

„Preporučena doza kodeina za djecu stariju od 12 godina treba biti [dozu odrediti na nacionalnoj razini] svakih 6 sati po potrebi do maksimalne doze kodeina od 240 mg dnevno. Doza se temelji na tjelesnoj težini (0,5-1 mg/kg).“

Napomena: Za kombinacijske proizvode doziranje treba procijeniti na nacionalnoj razini i prilagoditi određenim preduvjetima proizvoda u skladu s drugim djelatnim tvarima.

Djeca mlađa od 12 godina:

„Kodein se ne smije primjenjivati na djeci mlađoj od 12 godina zbog opasnosti od opioidne toksičnosti zbog različitog i nepredvidljivog metabolizma kodeina u morfij (vidi odjeljke 4.3 i 4.4).“

Odjeljak 3. upute o lijeku - Kako <uzimati> <primjenjivati> [naziv proizvoda]

„Djeca starija od 12 godina trebaju uzimati [odrediti na nacionalnoj razini] svakih 6 sati po potrebi. Ne uzimati više od [odrediti na nacionalnoj razini i vidjeti napomenu u nastavku] u 24 sata.

Napomena: Doziranje treba procijeniti na nacionalnoj razini i prilagoditi određenim preduvjetima proizvoda u skladu s drugim djelatnim tvarima u kombinacijskim proizvodima. Maksimalna dnevna doza kodeina ne smije premašiti 240 mg.

Lijek se ne smije uzimati dulje od 3 dana. Ako ne dođe do poboljšanja nakon 3 dana, zatražite savjet liječnika.

[Naziv proizvoda] ne smiju uzimati djeca mlađa od 12 godina zbog opasnosti od poteškoća s disanjem.“

Nadalje, CMDh smatra da s obzirom na gore navedena ograničenja u doziranju, kao i ograničenja u primjeni kodeina za reguliranje boli kod djece starije od 12 godina, treba poništiti neka odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Stoga, uz preporuku PRAC-a za izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CMDh se složio da u slučajevima kada odobrenje za stavljanje lijeka u promet nije moguće izmijeniti prema zaključcima CMDh-a, zemlje članice mogu razmotriti stavljanje tog odobrenja za stavljanje lijeka u promet izvan snage.

Sporazum CMDh-a

CMDh je nakon preporuke PRAC-a objavljene 13. lipnja 2013., u skladu s člankom 107k(1) i (2) Direktive 2001/83/EZ, postigao sporazum o stavljanju izvan snage ili izmjeni, prema potrebi, odobrenja za stavljanje lijeka u promet za medicinske proizvode koji sadrže kodein indicirane za regulaciju boli kod djece.

Raspored provedbe sporazuma određen je u Prilogu IV.