

II. melléklet

**Tudományos következtetések
és a PRAC ajánlástól való eltérések
tudományos indoklásának részletes magyarázata**

Tudományos következtetések és a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A kodein (más néven metilmorfin) a μ -opioid receptorokhoz kötődik, és ezáltal analgéziát és eufóriát okoz, valamint légzésdepressziót, mióziót és csökkent gyomormotilitást vált ki. Fájdalomcsillapítóként történő alkalmazásán kívül a köhögés és/vagy megfázás tüneti kezelésére is használják.

A kodein mint a gyermekpopulációban (a továbbiakban „gyermek”) alkalmazott fájdalomcsillapítóegy, a 31. cikk szerinti, a PRAC elé történt beterjesztés tárgyát képezte 2013-ban¹, mert a végzetes vagy életveszélyes légzésdepresszió szakirodalmában leírt eseteket követően az opiát-toxicitásból és a következetes kockázatminimalizáló intézkedések hiányából fakadó aggályok merültek fel a kodein gyermekeknek történő adásakor garatmandula-/mandulaműtét után, az obstruktív alvási apnoé kezelésére.

Mérlegelve az összes, akkoriban rendelkezésre álló adatot a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kodein továbbra is hatékony fájdalomcsillapító az olyan akut mérsékelt fájdalom kezelésére 12 év feletti gyermekeknél, amely nem tekinthető kezelhetőnek más fájdalomcsillapítókkal. A PRAC azt a következtetést is levonta, hogy a kodeinnek ellenjavalltnak kell lennie a mandulaműtéten és/vagy garatmandula-műtéten átesett 18 év alatti gyermek betegeknél az obstruktív alvási apnoé szindróma kezelésében, valamint szoptató nőknél, és az ismerten CYP2D6 ultragyors metabolizáló betegeknél. A PRAC figyelembe vette azt is, hogy a kodein alkalmazása a fájdalomcsillapításban a kodein morfinná történő változó és kiszámíthatatlan átalakulása miatt az opioid-toxicitás súlyos szövődményeivel járhat, különösen a 12 év alatti gyermekeknél, és ezért a kodeint nem szabad alkalmazni ennél a populációnál. Hasonlóképpen nem ajánlották a kodein alkalmazását olyan gyermekeknél, akiknek a légzése károsodhatott, például neuromuskuláris betegségekben, súlyos szív- vagy légúti betegségekben, felső légúti vagy tüdőfertőzésekben szenvedő betegeknél, többszörös traumák vagy kiterjedt műtėti beavatkozások esetén. A morfin toxicitás tünetei ezekben a helyzetekben fokozódhatnak.

A 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti jelen beterjesztés a kodein gyermekeknél történő alkalmazására vonatkozó köhögés és/vagy megfázás javallatban, amint azt 2014. április 2-án a német nemzeti illetékes hatóság (BfArM) kezdeményezte a fenti kockázati intézkedések ezen javallatokra is vonatkozó alkalmazhatósága miatt.

A PRAC kezdeményezte a kodein előny-kockázat profiljának felülvizsgálatát a köhögés és/vagy megfázás kezelésében gyermekeknél. Ebben a felülvizsgálatban minden olyan kodein tartalmú készítmény szerepel, amelyet engedélyeztek a köhögés és/vagy megfázás kezelésére gyermekeknél, ideértve az Európai Unióban engedélyezett egyszerű és kombinációs készítményeket.

A PRAC felülvizsgálta minden, különböző forrásokból, klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból, metaanalízisekből rendelkezésre álló adatot, valamint a forgalomba hozatal utáni időszakból származó adatokat, és a kodein tartalmú készítményeknek a köhögés és/vagy megfázás kezelésében a gyermekeknél történő alkalmazására vonatkozóan publikált további szakirodalmi adatokat. A PRAC megvizsgálta az európai farmakovigilanciái adatbázisból (EudraVigilance), a kodein felírási mintáinak gyógyszerhasználati vizsgálatából származó adatokat is, és konzultációt folytatott európai egészségügyi szakmai szervezetekkel és a gyermekgyógyászati bizottsággal (PDCO).

A köhögés reflexválasz a tracheobronchiális fa mechanikai, kémiai vagy gyulladásszerű irritációjára. A köhögés élettani funkcióként szolgál a légutak megtisztítására az elzáródást okozó vagy irritáló anyagoktól, illetve a belélegzett levegőben található káros anyagokról történő figyelmeztetésre.

¹ A 31. cikk szerinti, a gyermekeknél a fájdalom kezelésére alkalmazott kodeinre vonatkozó farmakovigilanciái beterjesztés (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

A kodein a nyúltagyban található köhögési központra gyakorolt közvetlen hatása révén elnyomja a köhögési reflexet. Az orvosi szakirodalomban azonban kevés klinikai adat található a kodein hatásosságának alátámasztására a köhögés és/vagy megfázás tüneti kezelésében, mivel a jelenlegi bizonyítékok alapján az akut köhögés gyermekeknél történő kezelésében a kodein nem hatékonyabb a placebónál.

Összességében csak négy, a kodein tartalmú gyógyszereknek gyermekeknél, a köhögés kezelésében történő alkalmazását tanulmányozó publikált vizsgálatról tudunk. Két vizsgálat (Kelly et al, 1963 és Jaffe et al, 1983), amelyben nem volt placebó kontrollcsoport, arra utalt, hogy a kodein hatékonysága nem volt nagyobb, mint a többi köhögéscsillapító szeré, de a mellékhatások előfordulási gyakorisága a kodein csoportban nagyobb volt, mint a komparátor csoportban. Egy randomizált klinikai vizsgálat (Jaffe G et al, 1983) és egy epidemiológiai vizsgálat (De Blasio F et al, 2012) nem igazolta a köhögés és/vagy megfázás kodeinnel történő kezelésének jelentős hatását gyermekeknél. Ezenkívül egy másik, a gyermekeknél kodeinnel, dextrometorfánnal mint komparátor készítménnyel és placebó csoporttal végzett randomizált klinikai vizsgálat (Taylor et al, 1993) azt mutatta, hogy sem a kodein, sem a dextrometorfán nem volt szignifikánsan jobb a placebónál a köhögés tüneti kezelésében 12 év alatti gyermekeknél. 2012-ben a Taylor et al vizsgálatot belefoglalták a nem receptköteles/vény nélkül kapható (OTC), akut köhögés elleni, gyermekeknél és felnőtteknél ambuláns körülmények közt alkalmazott készítményeket vizsgáló Cochrane áttekintésbe; ez az áttekintés ezenkívül két randomizált, kontrollált vizsgálatot is tartalmazott, amelyekben a kodeint felnőtteknél vizsgálták (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): ezekben a kodeint nem találták hatékonyabbnak a placebónál.

A biztonságosságra vonatkozóan ezért korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, és nincsenek olyan újabb és megalapozott, kontrollált tudományos vizsgálatok, amelyek egyértelműen alátámasztják a kodein előnyét a köhögés és/vagy megfázás gyermekeknél történő kezelésére vonatkozóan jóváhagyott javallatokban.

A kodein a szervezetben a P450 2D6 (CYP2D6) citokróm – egy genetikai polimorfizmust mutató enzim – hatására morfinná alakul át. Az egyéneket az enzim aktivitásától függően általában lassú (PM), gyors (EM) vagy ultragyors metabolizáló (UM) betegeként osztályozzák. Míg az EM vagy UM eseteknél a morfin-toxicitás kockázata áll fenn, a PM eseteknél fokozott lehet a terápiás hatás hiányának kockázata. A kodeinnek a CYP2D6 polimorfizmusa által irányított, kiszámíthatatlan és változó metabolizmusa a gyermekeknél még a javasolt adagoknál nem nagyobb adagokban történő alkalmazáskor is a morfinnal összefüggő, súlyos nemkívánatos események, például légzési nehézségek vagy légzésdepresszió kialakulásához vezethet néhányuknál. Ezért ez változó biztonsági kockázatot jelent minden gyermekgyógyászati korcsoportban. A szakirodalomból, a globális farmakovigilanciái adatbázisokból és a szabályozó hatóságoktól származó súlyos és végzetes esetek áttekintése alapján a gyermekeknél feltételezhető, hogy a kodein légzésdeprimáló hatásai befolyásolhatják a légzőrendszeri szövődmények előfordulását. Az opioid-toxicitás kockázata a légzésdepresszió súlyos következményei miatt különösen hangsúlyos az UM eseteknél.

A publikált szakirodalomban a köhögés és a légzőszervi fertőzések kezelésével összefüggően a gyermekeknél előforduló kodein-intoxikációról összesen tizennégy beszámolót azonosítottak. Ezen esetek áttekintése azt mutatta, hogy négy eset halálos kimenetelű volt. A fennmaradó esetek mind életveszélyesek voltak, de teljes gyógyulással végződtek. A gyermekek életkora 17 nap és 6 év közötti volt. Az EudraVigilance adatbázisából származó adatelemzések összesen 50 olyan esetről szóló beszámolót tartalmaztak, amelyek összefüggésbe hozhatók az opioid toxicitással; ezek közül 31 eset (köztük 4 halálos kimenetelű) 6 évnél fiatalabbaknál, 7 eset (köztük 1 halálos kimenetelű) 6 évnél idősebbeknél és 12 évnél fiatalabbaknál, a fennmaradó 12 eset pedig (köztük 1 halálos kimenetelű) 12 évnél idősebbeknél és 18 évnél fiatalabbaknál fordult elő. Összességében az esetek többsége (50-ből 38) 12 év alatti betegeknél fordult elő, és 6 halálos kimenetelű eset volt.

Elismerve, hogy továbbra is vannak bizonytalanságok a nagyobb kockázatú gyermekcsoportok azonosításában és az életkornak a kodein metabolizmusára gyakorolt hatásában, a PRAC azon a véleményen volt, hogy az újszülöttek, csecsemők és kisgyermekek érzékenyebbek lehetnek az opioid-toxicitásra, és ezért az életveszélyes légzésdepresszió különös kockázatának lehetnek kitéve. A PRAC figyelembe vette, hogy a 12 évnél idősebb gyermekeknél a kodein metabolizmusáért felelős enzimsziszterek a felnőttekével egyenértékűnek tekinthetők.

A PRAC azt is megállapította, hogy a köhögés fő oka gyermekeknél a felső légúti fertőzésekkel összefüggő köhögés. A köhögéssel járó gyermekkori légzőszervi fertőzések nagy többségét olyan vírusfertőzések okozzák, amelyek kezelés nélkül megszűnnek, és csak néhány napig tartanak, míg krónikus köhögés esetén a kezelésnek az alaptermeszre kell irányulnia^{2,3} (Amerikai Gyermekgyógyász Akadémia gyógyszerbizottsága 1997, Amerikai Gyermekgyógyász Akadémia, AAP visszavont vagy megerősített publikációi 2006). Ilyen klinikai körülmények között nem várható, hogy a kodein alkalmazása bármilyen jelentős előnyt nyújt, míg az azonosított kockázatok súlyos következményekkel járhatnak. A fentiek alapján a PRAC javasolta a kodein alkalmazásának korlátozásait a köhögés és/vagy megfázás kezelésében gyermekeknél. A PRAC véleménye szerint a 12 év alatti gyermekek különösen ki vannak téve az életveszélyes légzésdepresszió kockázatának, és ezért ellenjavalltnak nyilvánította a kodein 12 év alatti gyermekeknél történő alkalmazását. A PRAC továbbá arra a véleményre jutott, hogy a 12–18 éves gyermekeknél, akiknek a légzésfunkciója károsodhatott – például neuromuszkuláris betegségekből, súlyos szív- vagy légúti betegségekből, felső légúti vagy tüdőfertőzésekben szenvedő betegekben, többszörös traumák vagy kiterjedt műtéti beavatkozások esetén – a kodein alkalmazása nem ajánlott, mivel ezek a körülmények ronthatják a morfin-toxicitás tüneteit.

Ezenkívül a PRAC azt is javasolta, hogy az előző betérésztésből származó lényeges kockázatminimalizáló intézkedések vonatkozzanak a kodeinnek a köhögés és/vagy a megfázás tüneti kezelésében történő alkalmazására is. Ez tartalmazta az ellenjavallatot a bármilyen korú, ismert CYP2D6 ultragyors metabolizáló betegekben és minden korosztályú szoptató nőnél. Ebben a tekintetben a PRAC megjegyezte, hogy minden, a felnőtteknél a javallattól függetlenül engedélyezett kodein tartalmú készítmény címkézésének tartalmaznia kell ezeket az ellenjavallatokat. Ezért a PRAC azt javasolja, hogy az EU tagállamok nemzeti illetékes hatóságai tegyék meg a szükséges intézkedéseket arra, hogy a kizárólag a felnőttek számára engedélyezett kodein készítmények címkézését frissítsék az ellenjavallatokkal.

A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy a gyermekbiztos tartályok (CRC) használatával a véletlen túladagolás kockázata (négy azonosított eset) minimalizálható. Ezért a PRAC javasolja a gyermekbiztos tartályokat (CRC) minden kodeint tartalmazó belsőleges folyadék készítmény esetében.

A fentiek figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a gyermekeknél köhögés és/vagy megfázás esetén javallt kodein tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad, amennyiben a megegyezés szerinti korlátozások, ellenjavallatok, figyelmeztetések és az egyéb változtatások bekerülnek a terméktájékoztatóba, a vélemény III. mellékletében foglaltaknak megfelelően.

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

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.

- A PRAC megvizsgálta a köhögés és/vagy megfázás kezelésére a gyermekeknél alkalmazott kodein tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a köhögés és/vagy megfázás kezelésére a gyermekeknél alkalmazott kodein tartalmú gyógyszerek biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat az opioid-toxicitás kockázatát illetően. Ezek közé tartoztak a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak válaszai, azok a publikált szakirodalmi adatok, amelyek a forgalomba hozatali engedélyek kezdeti megadása óta elérhetővé váltak, valamint az egészségügyi szakemberek és más szakértők konzultációi.
- A PRAC úgy találta, hogy kevés olyan bizonyíték áll rendelkezésre, amely alátámasztja a kodein hatékonyságát a köhögés és megfázás kezelésében, és hogy ezek általában kezelés nélkül megszűnő állapotok. A kezelési irányelvek javasolják a gyermekek makacs, krónikus köhögésének etiológiai alapon történő kezelését.
- Az opioid-toxicitás gyermekeknél rendelkezésre álló bizonyítéka, és különösen a súlyos mellékhatások kockázatának, a betegség természetének és a klinikai szakértők nézeteinek felülvizsgálatát követően a PRAC arra a véleményre jutott, hogy a kodein tartalmú készítmények alkalmazása köhögés és/vagy megfázás kezelésére gyermekeknél nem javasolt.
- Ezenkívül a PRAC véleménye szerint a jelenlegi bizonyíték arra utal, hogy a 12 év alatti gyermekek különösen ki vannak téve az életveszélyes légzésdepresszió kockázatának, és ezért arra a következtetésre jutott, hogy a kodein tartalmú készítmények alkalmazása a köhögés és/vagy megfázás kezelésére 12 év alatti gyermekeknél ellenjavallt. A PRAC továbbá arra a véleményre jutott, hogy a károsodott légzésfunkciójú 12–18 éves gyermekeknél a kodein alkalmazása nem javasolt.
- A PRAC a gyermekeknél a kodeinnal történő fájdalomcsillapításra vonatkozó betérjesztés során bevezetett korlátozásokkal összhangban azt a következtetést is levonta, hogy szoptató nőknél, valamint az ismert CYP2D6 ultragyors metabolizáló betegeknek minden kodein tartalmú készítmény alkalmazásának a köhögés és/vagy megfázás kezelésére ellenjavalltnak kell lennie.

Következésképpen a PRAC megállapította, hogy a köhögés és/vagy megfázás kezelésében a gyermekeknél alkalmazott kodein tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, amennyiben a korlátozások, figyelmeztetések és egyéb, megegyezés szerinti változtatások bekerülnek a terméktájékoztatóba.

Ezért a PRAC javasolta a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását az I. mellékletben felsorolt, a köhögés és/vagy megfázás kezelésében a gyermekeknél alkalmazott kodein tartalmú gyógyszerek esetében, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

2 – A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával.

A CMDh azonban arra a véleményre jutott, hogy tekintettel a kodein a köhögés és/vagy a megfázás tüneti kezelésében a 12 év alatti gyermekeknél történő alkalmazásának javasolt ellenjavallatára, néhány forgalomba hozatali engedélyt lehet, hogy vissza kell vonni. Ezért a PRAC-nak a forgalomba hozatali engedély módosítására vonatkozó ajánlása mellett a CMDh azzal is egyetértett, hogy ha a

forgalomba hozatali engedély nem módosítható a CMDh által elfogadott feltételeknek megfelelően, a tagállamok fontolóra vehetik ezen forgalomba hozatali engedély visszavonását.

Ezenkívül a CMDh úgy ítélte meg, hogy az alkalmazási előírás 4.2 és 4.6 pontjának és a betegájékoztató 2. pontjának javasolt szövegében kismértékű módosításra van szükség annak érdekében, hogy elősegítsék a gyakorlati megvalósítást nemzeti szinten, figyelembe véve az eljárás által érintett kombinációs készítmények skáláját. Ezért amikor az alkalmazási előírás ezen pontjaiban utalás történik a kodeinre, és a készítmény a kodein és más hatóanyagok kombinációja, a szövegezés úgy van módosítva, hogy a „kodein” INN helyett ezen készítmények fantázianeve szerepeljen benne.

Ezenkívül a PRAC tájékoztatása szerint a CMDh megállapította, hogy a bármilyen korú szoptató nőkre vonatkozó ellenjavallatot ki kell terjeszteni minden, a felnőtteknél engedélyezett kodein tartalmú készítményre, a javallattól függetlenül. Ezért nemzeti szinten ügyelni kell arra, hogy a kizárólag a felnőttek számára engedélyezett kodein készítmények címkézésébe az adott forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott módosítási kérelem útján belefoglalják ezt az ellenjavallatot.

A CMDh továbbá úgy ítélte meg, hogy a gyermekbiztos tartályok (CRC) használatával a véletlen túladagolás kockázata (négy azonosított eset) minimalizálható a kodeint tartalmazó belsőleges folyadék készítmények esetében. Ezért a kodeint tartalmazó készítmények orális gyógyszerformái forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai kötelesek egyeztetni a tagállamok illetékes nemzeti hatóságaival ennek a minimalizáló intézkedésnek a saját területükre vonatkozó alkalmazhatóságáról.

CMDh megállapodás

A PRAC ajánlásának megvizsgálása után a CMDh egyetért a PRAC általános tudományos következtetéseivel, és megállapodott arról, hogy a forgalomba hozatali engedély(eke)t módosítani kell, vagy adott esetben vissza kell vonni.

A megállapodás végrehajtására vonatkozó ütemtervet a IV. melléklet tartalmazza.