

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della revoca o variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione PRAC

Conclusioni scientifiche

Il CMDh ha preso in considerazione la raccomandazione PRAC descritta di seguito e datata 13 giugno 2013 per quanto concerne i medicinali a base di codeina, indicati nella gestione del dolore nei bambini.

1. Raccomandazione PRAC

I medicinali a base di codeina sono autorizzati a livello nazionale in Europa e sono indicati nella gestione del dolore negli adulti e nei bambini. Sono solitamente usati in associazione con altri analgesici come i farmaci antinfiammatori non steroidei e gli analgesici non oppioidi. Le proprietà analgesiche della codeina derivano dalla sua conversione in morfina da parte dell'enzima citocromo P450 (CYP2D6) e la tossicità della codeina è dovuta perlopiù ai suoi effetti oppioidi. È stato accertato che CYP2D6 è soggetto a esteso polimorfismo; a seconda dell'attività dell'enzima gli individui sono normalmente classificati in metabolizzatori lenti (PM), rapidi (EM) e ultrarapidi (UM). Mentre gli EM o gli UM sono a rischio di tossicità da morfina, i PM possono essere ad accresciuto rischio di scarsa efficacia.

In letteratura è descritto un numero di casi di tossicità da oppioidi nei bambini trattati con codeina, anche con esito fatale. Questi bambini sono stati sottoposti a tonsillectomia per sindrome da apnee ostruttive nel sonno e, dopo aver utilizzato codeina come analgesico alla dose terapeutica, hanno sviluppato depressione respiratoria. Inoltre, uno dei casi pubblicati descriveva una depressione respiratoria che ha portato alla morte di un neonato allattato al seno la cui madre era un metabolizzatore ultrarapido di CYP2D6. Il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) ha discusso questo aspetto nel corso della sua riunione del settembre 2012 e si è detto preoccupato per il potenziale di grave tossicità da oppioidi associato all'uso di codeina come analgesico nella popolazione pediatrica. È stato pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per rivedere il rapporto rischi/benefici della codeina nella gestione del dolore nei bambini.

Dopo aver rivisto tutti i dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza dei medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore nei bambini, tra cui le risposte presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC), il PRAC ha notato che per i bambini sono disponibili informazioni più limitate sulla farmacocinetica del metabolismo della codeina rispetto agli adulti. I dati a disposizione suggeriscono che la maturità del sistema renale e degli enzimi che metabolizzano il farmaco, il peso corporeo o la composizione e l'ontogenesi degli enzimi coinvolti nel metabolismo e la farmacologia della codeina possono essere determinanti per il suo effetto analgesico o tossico e che, pertanto, producono differenze a livello di farmacocinetica nei bambini rispetto agli adulti e tra le diverse fasce di età dei bambini (neonati, bambini piccoli).

Quanto all'efficacia, dopo aver esaminato le informazioni disponibili, il PRAC era del parere che il profilo analgesico della codeina non fosse superiore a quello di altri analgesici come i farmaci antinfiammatori non steroidei e gli analgesici non oppioidi nella gestione del dolore postoperatorio nei bambini. Tuttavia, il PRAC ha concluso che la codeina è ancora un farmaco valido nel trattamento del dolore acuto nella popolazione pediatrica; in considerazione dei suoi rischi, dovrebbe però essere usata soltanto quando si ritiene che non sia possibile alleviare il dolore acuto di grado moderato con altri analgesici. Ha inoltre raccomandato di usarla alla minima dose efficace per un periodo di tempo il più possibile breve.

Pur ammettendo che permangono alcune incertezze relative all'individuazione di particolari popolazioni pediatriche a rischio più elevato e all'impatto dell'età sul metabolismo della codeina, il PRAC era dell'idea che neonati, lattanti e bambini piccoli possano essere più vulnerabili alla tossicità da oppioidi. Per ridurre al minimo il rischio in maniera adeguata, il PRAC ha considerato che la codeina dovrebbe essere usata soltanto nei bambini di età superiore ai 12 anni, poiché i sistemi enzimatici responsabili del metabolismo della codeina nei bambini di quest'età possono essere considerati paragonabili a quelli

degli adulti. Inoltre, CYP2D6 è soggetto a esteso polimorfismo, per cui è probabile che i metabolizzatori lenti esibiscano una risposta più debole al trattamento, ma che i metabolizzatori rapidi e ultrarapidi siano a rischio di eventi indesiderati gravi o avversi di tossicità da oppioidi. Il PRAC ha osservato che lo screening del genotipo/fenotipo dei pazienti prima della prescrizione della codeina è una soluzione poco praticabile; pertanto, ha raccomandato di predisporre avvertenze adeguate per mettere in luce questi rischi, tra cui i segni e i sintomi della tossicità da oppioidi e le stime della prevalenza di metabolizzatori ultrarapidi in diverse popolazioni.

Il PRAC ha notato che si sono verificati sei casi pubblicati di tossicità da oppioidi (compresi tre casi con esito letale) in bambini trattati con codeina alle dosi raccomandate dopo tonsillectomia e/o adenoidectomia per sindrome da apnee ostruttive nel sonno. Successivamente è emerso che tre di questi pazienti erano metabolizzatori ultrarapidi o rapidi di codeina e i loro problemi respiratori possono averne accentuato la predisposizione a sviluppare depressione respiratoria nel momento in cui la codeina si è trasformata in un elevato quantitativo di morfina, cosa che accade nei metabolizzatori ultrarapidi. Di conseguenza, il PRAC ha ritenuto che l'impiego di codeina nei bambini e ragazzi di età inferiore ai 18 anni sottoposti a tonsillectomia e/o adenoidectomia per sindrome da apnee ostruttive nel sonno debba essere controindicato. Inoltre, il PRAC ha raccomandato cautela nella sottopopolazione specifica di pazienti che potrebbero già avere una compromissione delle vie aeree e che necessitano di un trattamento analgesico post-operatorio; a tal fine sono state inserite avvertenze adeguate nelle informazioni sul prodotto.

Il PRAC ha altresì esaminato il caso pubblicato di depressione respiratoria sfociata in decesso in un neonato allattato al seno la cui madre era un metabolizzatore ultrarapido di CYP2D6. Consapevole che questo esito è legato alla presenza di metaboliti di codeina nel latte materno, il PRAC ha espresso preoccupazione per il rischio di tossicità da oppioidi anche fatale per il lattante nel caso in cui la madre sia un metabolizzatore ultrarapido. Ad oggi sono stati pubblicati almeno 44 casi di depressione respiratoria neonatale in bambini allattati al seno da madri che facevano uso di medicinali a base di codeina. Alla luce di tali informazioni, il PRAC ha raccomandato di controindicare l'impiego della codeina nelle donne durante l'allattamento. L'uso della codeina dovrebbe inoltre essere controindicato in pazienti di tutte le età di cui è nota l'appartenenza alla categoria dei metabolizzatori ultrarapidi di CYP2D6.

Il PRAC è giunto infine alla conclusione che i dati disponibili dimostrano che la codeina ha un effetto tetto a dosi più elevate, al di sopra delle quali si osserva un marcato aumento dell'incidenza di reazioni avverse, e che tali reazioni sono dose-dipendenti. Il PRAC pertanto ha considerato appropriato nella popolazione pediatrica l'intervallo di dose di 0,5-1 mg/kg, calibrato ove possibile in base al peso corporeo del paziente, con una durata di impiego limitata a tre giorni.

Rapporto rischi/benefici

Alla luce di quanto precede, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore acuto di grado moderato nei bambini rimane favorevole, purché sia rispettata l'indicazione concordata e si tenga conto delle controindicazioni, delle avvertenze e delle altre modifiche alle informazioni sul prodotto riportate nell'allegato III al parere.

Motivi della raccomandazione PRAC

Considerato che

- il PRAC ha tenuto conto della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore nei bambini (cfr. l'allegato I).
- Il PRAC ha tenuto conto della totalità dei dati disponibili per i medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore nei bambini in relazione al rischio di tossicità da oppioidi. Tra questi figuravano le risposte dei titolari delle AIC e le informazioni tratte dalla letteratura pubblicata, messe a disposizione fin dall'epoca della prima concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio.
- Il PRAC ha concluso che, in base ai dati disponibili, la codeina rimane un analgesico efficace nel trattamento del dolore acuto di grado moderato che si ritiene non possa essere alleviato con altri analgesici. Tuttavia, il PRAC ha anche osservato che il suo impiego può essere associato a gravi eventi indesiderati di tossicità da oppioidi, in particolare nei bambini di età inferiore ai 12 anni.
- Il PRAC ha rilevato che gli eventi indesiderati gravi di tossicità da oppioidi sono particolarmente preoccupanti nella popolazione di pazienti pediatriche sottoposti a tonsillectomia e/o adenoidectomia per sindrome da apnee ostruttive nel sonno e nei pazienti con funzione respiratoria compromessa.
- Il PRAC ha altresì stabilito che i polimorfismi nel sistema del citocromo P450 (CYP2D6) hanno ripercussioni sul metabolismo della codeina, che possono dar luogo a gravi eventi avversi di tossicità da oppioidi nei metabolizzatori ultrarapidi o rapidi di codeina. Il PRAC ha considerato che questo rischio è importante nei bambini allattati al seno da madri che sono metabolizzatori ultrarapidi.
- Il PRAC ha pertanto ritenuto, alla luce dei dati disponibili e al fine di mantenere un rapporto rischi/benefici favorevole, che i medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore debbano essere indicati soltanto nei bambini di età superiore a 12 anni e debbano essere controindicati nei bambini di età inferiore ai 18 anni sottoposti a tonsillectomia e/o adenoidectomia per sindrome da apnee ostruttive nel sonno oltre che nelle donne durante l'allattamento e nei pazienti di cui è nota l'appartenenza alla categoria dei metabolizzatori ultrarapidi di CYP2D6. Inoltre, i medicinali a base di codeina devono essere usati alla dose minima per un periodo di tempo il più possibile breve.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore acuto di grado moderato nei bambini di età superiore ai 12 anni rimane favorevole, purché sia rispettata l'indicazione concordata e siano osservate le controindicazioni, le restrizioni, le avvertenze e altre modifiche apportate nelle informazioni sul prodotto.

Di conseguenza, ai sensi degli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali di cui all'allegato I. Le modifiche alle informazioni sul prodotto figurano nell'allegato III della raccomandazione.

2 – Spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione PRAC

Dopo aver esaminato la raccomandazione PRAC, il CMDh ha accolto le conclusioni scientifiche generali e i motivi della raccomandazione. Tuttavia, il CMDh ha ritenuto che fosse necessario introdurre alcune modifiche al testo proposto nel paragrafo 4.2 dell'RCP e nel paragrafo 3 del foglio illustrativo, per

facilitare l'attuazione pratica a livello nazionale, tenendo conto delle diverse combinazioni di medicinali interessati dalla procedura.

Pertanto, il CMDh ha così riformulato il testo di tali paragrafi:

Paragrafo 4.2 dell'RCP - Posologia e modalità di somministrazione

Nota: per i medicinali esclusivamente a base di codeina deve essere utilizzato il testo seguente.

"La codeina deve essere usata alla minima dose efficace per un periodo di tempo il più possibile breve. Questa dose deve essere assunta fino a 4 volte al giorno, a intervalli non inferiori alle 6 ore. La dose giornaliera massima di codeina non deve superare i 240 mg."

Nota: per le combinazioni di medicinali, la posologia deve essere riesaminata a livello nazionale e adeguata al fine di riflettere i requisiti specifici del medicinale in base agli altri principi attivi. La dose giornaliera massima di codeina non deve superare i 240 mg."

"La durata del trattamento è limitata a 3 giorni; se non si ottiene un sollievo efficace dal dolore, i pazienti o le persone che si prendono cura di loro devono ricercare la consulenza di un medico."

"Popolazione pediatrica:

Bambini e ragazzi di età compresa tra i 12 e i 18 anni:

Nota: per i prodotti esclusivamente a base di codeina deve essere usato il seguente testo, che tuttavia deve essere esaminato a livello nazionale e adattato in modo da riflettere i requisiti specifici del prodotto in termini di range di dosaggio. Il range di dosaggio approssimativo raccomandato è 30-60 mg.

"La dose raccomandata di codeina nei bambini a partire dai 12 anni è [Range di dosaggio da indicare a livello nazionale] ogni 6 ore, se necessario, fino alla dose massima giornaliera di codeina di 240 mg. La dose dipende dal peso corporeo (0,5-1mg/kg)."

Nota: per le combinazioni di medicinali, la posologia deve essere riesaminata a livello nazionale e adeguata al fine di riflettere i requisiti specifici del medicinale in base agli altri principi attivi.

Bambini di età inferiore ai 12 anni:

"La codeina non deve essere usata nei bambini di età inferiore ai 12 anni in considerazione del rischio di tossicità da oppioidi, dovuto alla variabilità e all'imprevedibilità del metabolismo della codeina in morfina (cfr. i paragrafi 4.3 e 4.4)."

Paragrafo 3 del foglio illustrativo – Come <assumere> <utilizzare> [Nome del medicinale]

"I bambini a partire dai 12 anni di età devono assumere [Da completare a livello nazionale] ogni 6 ore, al bisogno. Non assumere più di [Da completare a livello nazionale; cfr. la nota successiva] nell'arco di 24 ore.

Nota: la posologia deve essere riesaminata a livello nazionale e adeguata al fine di riflettere i requisiti specifici del medicinale, se necessario per tener conto degli altri principi attivi nelle combinazioni di medicinali. La dose giornaliera massima di codeina non deve superare i 240 mg."

Il medicinale non deve essere assunto per più di 3 giorni. Se il dolore non migliora dopo 3 giorni, rivolgersi al medico.

[Nome del medicinale] non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 12 anni, a causa del rischio di gravi problemi respiratori".

Inoltre, il CMDh ha considerato che, alla luce delle summenzionate restrizioni alla posologia, oltre che delle restrizioni sull'uso di codeina nella gestione del dolore nei bambini a partire da 12 anni di età, potrebbe essere necessario revocare alcune autorizzazioni all'immissione in commercio. Pertanto, in aggiunta alla raccomandazione PRAC di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio, il CMDh ha altresì concordato che, se un'autorizzazione all'immissione in commercio non può essere

modificata in linea con le condizioni dell'accordo del CMDh, gli Stati membri possono decidere di revocare tale autorizzazione.

Accordo del CMDh

Il CMDh, dopo aver considerato la raccomandazione PRAC del 13 giugno 2013 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto un accordo sulla revoca o la variazione, a seconda dei casi, delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di codeina indicati nella gestione del dolore nei bambini.

Il calendario per l'attuazione dell'accordo figura nell'allegato IV.