

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka jew varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Konklużjonijiet xjentifiċi

Is-CMDh ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taht datata t-13 ta' Ġunju 2013 fir-rigward ta' prodotti mediċinali li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar tal-uġiġh fit-tfal.

1. Rakkomandazzjoni tal-PRAC

Prodotti li fihom il-kodeina huma awtorizzati fuq livell nazzjonali fl-Ewropa u huma indikati għall-immaniġġjar tal-uġiġh fl-adulti u fit-tfal. Jintużaw b'mod komuni flimkien ma' analġesiċi oħra bħal mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi u analġesiċi mhux opjojdi. Il-karatteristiċi analġesiċi tal-kodeina ġejjin mill-konverżjoni tagħha f'morfina mill-enzima CYP2D6 taċ-ċitokromju P450 u t-tossicità tal-kodeina hija prinċipalment minħabba l-effetti opjojdi tagħha. Ġie stabbilit li CYP2D6 huwa soġġett għal polimorfiżmu estensiv, u individwi jiġu normalment ikklassifikati bħala metabolizzaturi dgħajfa (PM), estensivi (EM) jew ultrarapidi (UM), skont l-attività tal-enzima. Filwaqt li EMs jew UMS qegħdin f'riskju ta' tossicità minħabba l-morfina, PMs jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' nuqqas ta' effikaċja.

Għadd ta' każijiet ta' tossicità b'opjojdi fit-tfal li rċevew kura bil-kodeina kienu deskritti fil-letteratura, xi wħud b'ezitu fatali. Dawn it-tfal saritilhom operazzjoni tat-tunsilli għal apnea ostruttiva waqt l-irqad u esperjenzaw dipressjoni respiratorja wara li użaw il-kodeina bħala analġesiku f'doża terapewtika. Barra minn hekk, rapport ippubblikat dwar il-każ iddeskriva dipressjoni respiratorja li wasslet għall-mewt f'tarbija tat-twelid li kienet qiegħda titredda', li ommha kienet metabolizzatur ultrarapidu ta' CYP2D6. Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC) iddiskuta din il-kwistjoni matul il-laqqgħa tiegħu ta' Settembru 2012 u qajjem tħassib dwar il-potenzjal għal tossicità serja b'opjojdi assoċjata mal-użu tal-kodeina bħala analġesiku fil-popolazzjoni pedjatrika. Għalhekk inbeda riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, biex jiġi rivedut il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-kodeina fl-immaniġġjar tal-uġiġh fit-tfal.

Wara li rreveda t-totalità tad-dejta disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar tal-uġiġh fit-tfal, inkluż twegħbiet sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHS), il-PRAC innota li hemm aktar informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetika tal-metaboliżmu tal-kodeina fit-tfal milli hemm disponibbli għall-adulti. Id-dejta disponibbli tissuggerixxi li l-maturità tas-sistema renali u l-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina, il-piż jew il-kompożizzjoni tal-ġisem u l-ontogenija tal-enzimi involuti fil-metaboliżmu u l-farmakoloġija tal-kodeina jistgħu jiddeterminaw l-effett analġesiku jew tossiku tagħha u għalhekk iwasslu għal differenzi farmakokinetiċi fit-tfal meta mqabbla mal-adulti u bejn gruppi differenti ta' età ta' tfal (trabi tat-twelid, trabi).

Fir-rigward tal-effikaċja, wara li rreveda d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja, il-PRAC kien tal-opinjoni li l-profil analġesiku tal-kodeina mhuwiex superjuri għal dak ta' analġesiċi oħra, bħal mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi u analġesiċi mhux opjojdi, fl-immaniġġjar tal-uġiġh wara operazzjoni fit-tfal. Madankollu, il-PRAC ikkonkluda li l-kodeina għad għandha post fil-kura tal-uġiġh akut fil-popolazzjoni pedjatrika imma minħabba t-tħassib dwar ir-riskji tagħha, għandha tintuża biss fl-immaniġġjar ta' uġiġh moderat akut li mhuwiex meqjus li jista' jittaffa minn analġesiċi oħra. Kien ukoll irrakkomandat li għandha tintuża fl-aktar doża baxxa effettiva għall-iqsar żmien possibbli.

Filwaqt li rrikonoxxa li għad fadal incertezzi fir-rigward tal-identifikazzjoni ta' popolazzjonijiet pedjatriċi partikulari f'riskju oġhla u l-impatt tal-età fuq il-metaboliżmu tal-kodeina, il-PRAC kien tal-opinjoni li trabi tat-twelid, trabi li għadhom kemm telqu jimxu u tfal żgħar jistgħu jkunu aktar vulnerabbli għal tossicità opjojdi. Sabiex dan ir-riskju jiġi minimizzat adegwament, il-PRAC ikkunsidra li l-kodeina għandha tintuża biss fit-tfal ta' aktar minn 12-il sena, peress li s-sistemi

enzimatiċi responsabbli għall-metabolizmu tal-kodeina fit-tfal ta' aktar minn 12-il sena jistgħu jitqiesu komparabbli ma' dawg tal-adulti. Barra minn hekk, CYP2D6 huwa soġġett għal polimorfizmu estensiv, u huwa probabbli li metabolizzaturi dgħajfa juru rispons aktar baxx għall-kura, filwaqt li metabolizzaturi estensivi u ultrarapidi qegħdin f'riskju ta' avvenimenti avversi serji u fatali ta' tossiċità opjojdi. Il-PRAC innota li fil-prattika mhuwiex prattiku li jsir skrining tal-ġenotip/fenotip tal-pazjenti qabel ma tiġi preskritta l-kodeina, għalhekk, kienu rakkomandati twissijiet adegwati biex dawn ir-riskji jiġu enfasizzati, inkluż sinjali u sintomi ta' tossiċità opjojdi u stimi tal-prevalenza ta' metabolizzaturi ultrarapidi f'popolazzjonijiet differenti.

Il-PRAC innota li s-sitt każijiet ippubblikati ta' tossiċità opjojdi (inkluż tlieta b'eżitu fatali) fit-tfal li kienu qed jieħdu l-kodeina f'dozi rakkomandati wara operazzjoni tat-tunsilli jew/u adenojdektomija għal apnea ostruttiva waqt l-irqad seħħew fit-tfal. Sussegwentement tlieta nstabu li kienu jew metabolizzaturi ultrarapidi jew estensivi tal-kodeina u l-problemi sottostanti tagħhom tan-nifs jista' jkun li għamluhom aktar sensitivi li jiżviluppaw dipressjoni respiratorja meta l-kodeina tiġi kkonvertita f'livelli għolja ta' morfina f'metabolizzaturi ultrarapidi. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li fit-tfal taħt it-18-il sena li ssirilhom operazzjoni tat-tunsilli u/jew adenojdektomija għas-Sindromu ta' Apnea Ostruttiva Waqt l-Irqad, l-użu tal-kodeina għandu jkun kontraindikata. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda kawtela fis-sottopopolazzjoni speċifika ta' pazjenti li jista' diġà jkollhom passaggj tal-arja kompromess u li jeħtieġu serħan mill-uġiġh wara operazzjoni u twissijiet adegwati kienu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Il-PRAC innota wkoll il-każ ippubblikat ta' dipressjoni respiratorja li wassal għal mewt f'tarbija tat-twelid li kienet qed titredda' li ommha kienet metabolizzatur ultrarapidu ta' CYP2D6. Kien rikonoxxut li dan kien minħabba l-preżenza tal-metaboliti tal-kodeina fil-ħalib tas-sider u l-PRAC għalhekk qajjem thassib dwar ir-riskju ta' tossiċità opjojdi għat-tarbija, li jista' jkun fatali, meta l-omm tkun metabolizzatur ultrarapidu. Sal-lum, kienu ppubblikati mill-anqas 44 każ ta' dipressjoni respiratorja fit-trabi tat-twelid li kienu qed jitreddgħu ta' ommijiet li jkunu qed jużaw il-kodeina. Fid-dawl ta' din id-dejta, il-PRAC irrakkomanda li l-użu tal-kodeina jiġi kontraindikata fin-nisa waqt it-treddiġh. L-użu tal-kodeina għandu wkoll jiġi kontraindikata f'pazjenti ta' kull età magħrufa li huma metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6.

Il-PRAC ikkonkluda wkoll li d-dejta disponibbli turi li f'dozi oġhla l-kodeina għandha effett f'limitu massimu, li oġhla minnhom ikun hemm żieda notevoli fl-incidanza ta' reazzjonijiet avversi minħabba l-medicina u li dawn huma dipendenti fuq id-doża. Il-PRAC għalhekk ikkunsidra li l-firxa ta' doża pedjatrika ta' 0.5 sa 1mg/kg hija adegwata, b'dożaġġ preċiż skont il-piż tal-ġisem fejn possibbli, b'tul ta' użu limitat għal tliet ijiem.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li nnota dan kollu ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar tal-uġiġh moderat akut fit-tfal jibqa' favorevoli, soġġett għall-indikazzjoni, kontraindikazzjonijiet, twissijiet u tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott miftiehma kif stabbilit fl-Anness III għall-opinjoni.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tad-dejta ta' farmakoviġilanza, għal prodotti li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar tal-uġiġh fit-tfal (ara Anness I).
- II-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli għal prodotti li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar tal-uġiġh fit-tfal fir-rigward tar-riskju ta' tossiċità opjojdi. Din kienet tinkludi t-tweġibiet tal-MAH u dejta ppubblikata tal-letteratura li saret disponibbli sa mill-għoti inizjali tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.
- II-PRAC ikkonkluda li d-dejta disponibbli tindika li l-kodeina tibqa' analġesiku effettiv għall-kura ta' uġiġh moderat akut li mhuwiex meqjus li jista' jittaffa minn analġesici oħra. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-użu tagħha jista' jkun assoċjat ma' avvenimenti avversi serji ta' tossiċità opjojdi, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika ta' taħt it-12-il sena.
- II-PRAC ikkunsidra li avvenimenti avversi serji ta' tossiċità opjojdi huma ta' tħassib partikulari f'pazjenti pedjatriċi li ssirilhom operazzjoni tat-tunsilli u/jew adenojdektomija għas-sindromu ta' apnea ostruttiva waqt l-irqad u f'pazjenti b'funzjoni respiratorja compromessa.
- II-PRAC iddetermina wkoll li polimorfizmi fis-sistema CYP2D6 taċ-ċitokromju P450 għadhom impatt fuq il-metabolizmu tal-kodeina, li jista' jwassal għal avvenimenti avversi serji ta' tossiċità opjojdi f'metabolizzaturi ultrarapidi jew estensivi tal-kodeina. II-PRAC ikkunsidra li dan ir-riskju huwa ta' rilevanza għat-trabi li qed jitreddgħu li l-ommijiet tagħhom ikunu metabolizzaturi ultrarapidi.
- II-PRAC għalhekk ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta disponibbli u sabiex jinżamm bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju, prodotti li fihom il-kodeina indikati għall-immaniġġjar tal-uġiġh għandhom ikunu indikati biss fit-tfal ta' aktar minn 12-il sena u kontraindikati f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena li ssirilhom operazzjoni tat-tunsilli u/jew adenojdektomija għas-sindromu ta' apnea ostruttiva waqt l-irqad kif ukoll fin-nisa waqt it-treddiġh u f'pazjenti magħrufa li huma metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6. Barra minn hekk, prodotti li fihom il-kodeina għandhom jintużaw fl-aktar doża baxxa effettiva għall-iqsar żmien possibbli.

II-PRAC, bħala konsegwenza, ikkonkluda li soġġett għall-indikazzjoni, kontraindikazzjonijiet, restrizzjonijiet, twissijiet u tibdil ieħor għall-informazzjoni dwar il-prodott miftiehma, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal prodotti li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar ta' uġiġh moderat akut fit-tfal ta' aktar minn 12-il sena jibqa' favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I u li għalihom l-emendi lill-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-anness III tar-rakkomandazzjoni.

2 – Spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi ġenerali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CMDh ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa ta' tibdil fil-kitba proposta fis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC u fis-Sezzjoni 3 tal-PL, sabiex tiġi ffaċilitata l-implimentazzjoni Prattika fil-livell nazzjonali, b'kunsiderazzjoni tal-firxa ta' prodotti ta' kombinazzjoni inklużi fil-proċedura.

Is-CMDh għalhekk irriformula dawn is-sezzjonijiet, kif ġej:

Sezzjoni 4.2 tal-SmPC – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Nota: Għall-prodotti li jkun fihom il-kodeina biss, għandu jintuża t-test ta' hawn taht.

"Il-kodeina għandha tintuża fl-aktar doża baxxa effettiva għall-iqsar żmien possibbli. Din id-doża tista' tittiehed, sa 4 darbiet kuljum f'intervalli ta' mhux anqas minn 6 sigħat. Id-doża massima ta' kuljum tal-kodeina m'għandhiex taqbeż il-240 mg."

Nota: Għall-prodotti ta' kombinazzjoni, il-pożoloġija għandha tiġi riveduta fuq livell nazzjonali u għandha tiġi adattata biex tirrifletti l-ħtiġiet speċifiċi tal-prodott fid-dawl tas-sustanzi attivi l-oħra. Id-doża massima ta' kuljum tal-kodeina m'għandhiex taqbeż il-240 mg.

"It-tul tal-kura għandu jkun limitat għal 3 ijiem u jekk ma jinkiseb l-ebda serħan effettiv mill-uġiġh il-pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw parir biex ifittxu l-opinjoni ta' tabib."

"Popolazzjoni pedjatrika:

Tfal bejn it-12-il sena sa 18-il sena:

Nota: Għall-prodotti li jkun fihom il-kodeina-biss, it-test ta' hawn taht għandu jintuża imma għandu jiġu rivedut fuq livell nazzjonali u adattat biex jirrifletti l-ħtiġiet speċifiċi tal-prodott f'termini tal-firxa tad-doża. Il-firxa approssimattiva rakkomandata hija ta' 30 sa 60 mg.

"Id-doża rakkomandata tal-kodeina għal tfal ta' aktar minn 12-il sena għandha tkun [Il-firxa tad-doża għandha timtela mill-pajjiż] kull 6 sigħat meta jkun meħtieġ sa doża massima ta' kodeina ta' 240 mg kuljum. Id-doża hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (0.5-1mg/kg)."

Nota: Għall-prodotti ta' kombinazzjoni, il-pożoloġija għandha tiġi riveduta fuq livell nazzjonali u adattata biex tirrifletti l-ħtiġiet speċifiċi tal-prodott fid-dawl tas-sustanzi attivi l-oħra.

Tfal ta' anqas minn 12-il sena:

"Il-kodeina m'għandhiex tintuża fit-tfal taht it-12-il sena minħabba r-riskju ta' tossiċità opjojdi minħabba l-metaboliżmu varjabbli u imprevedibbli tal-kodeina għall-morfina (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)."

Sezzjoni 3 tal-PL – Kif għandek <tieġu> <tuża> [Isem tal-Prodott]

"Tfal ta' aktar minn 12-il sena għandhom jieħdu [Biex timtela mill-pajjiż] kull 6 sigħat, kif meħtieġ. Tiħux aktar minn [Biex timtela mill-pajjiż u ara n-nota ta' hawn taht] f'24 siegħa.

Nota: Il-pożoloġija għandha tiġi riveduta fuq livell nazzjonali u adattata biex tirrifletti l-ħtiġiet speċifiċi tal-prodott, jekk meħtieġ biex jiġu kkunsidrati s-sustanzi attivi l-oħra fi prodotti ta' kombinazzjoni. Id-doża massima ta' kuljum tal-kodeina m'għandhiex taqbeż il-240 mg.

Din il-medicina m'għandhiex tittiehed għal aktar minn 3 ijiem. Jekk l-uġiġh ma jmurx għall-aħjar wara 3 ijiem, kellem lit-tabib tiegħek għal parir.

[Isem tal-Prodott] m'għandux jittiehed minn tfal taht it-12-il sena, minħabba r-riskju ta' problemi serji tan-nifs".

Barra minn hekk, is-CMDh ikkunsidra li fid-dawl tar-restrizzjonijiet ta' hawn fuq għall-pożoloġija, kif ukoll ir-restrizzjonijiet dwar l-użu tal-kodeina fl-immaniġġjar tal-uġiġh fit-tfal ta' aktar minn 12-il sena, xi awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jista' jkollhom jiġu revokati. Għalhekk, minbarra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC biex jiġu varjati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, is-CMDh qabel ukoll li jekk awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma tkunx tista' tiġi varjata skont it-termini tal-ftehim tas-CMDh, l-Istati Membri jistgħu jikkunsidraw ir-revoka ta' dik l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Ftehim tas-CMDh

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata t-13 ta' Ġunju 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, laħaq ftehim dwar ir-revoka jew il-varjazzjoni, kif applikabbli tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom il-kodeina indikati fl-immaniġġjar tal-uġiġħ fit-tfal.

L-iskeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim hija stabbilita fl-Anness IV.