

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifiċi
u spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi
mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Konkluzjonijiet xjentifiċi u spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Il-kodeina, magħrufa wkoll bħala methyilmorphine, tintrabat mar-riċetturi μ -opjojdi biex tipproduċi analġeżija u ewforija, kif ukoll dipressjoni respiratorja, mijożi, u tnaqqis fil-motilità gastrika. Apparti mill-użu tagħha bħala analġeżiku għas-serħan mill-uġiġh, tintuża wkoll għall-kura sintomatika ta' sogħla u/jew ta' rjiħat.

Fl-2013, il-kodeina kienet is-sugġett ta' riferiment skont l-Artikolu 31 lill-PRAC¹, meta tintuża għas-serħan mill-uġiġh fil-popolazzjoni pedjatrika (minn hawn 'il quddiem imsejġha "tfal") minħabba tħassib dwar tossiċità bl-opjojdi u n-nuqqas ta' miżuri konsistenti tal-imminimizzar tar-riskju li qamu wara każijiet deskritti fil-letteratura ta' dipressjoni respiratorja fatali jew ta' periklu għall-ħajja, meta l-kodeina ngħatat lil tfal wara adenojdektomija/tneħħija kirurġika tat-tunsilli għal apnea ostruttiva waqt l-irqad.

Wara li qies id-data kollha disponibbli dak iż-żmien, il-PRAC ikkonkluda li l-kodeina baqgħet analġeżiku effettiv għall-kura ta' uġiġh moderat akut fit-tfal ta' aktar minn 12-il sena li mhuwiex meqjus li jittaffa b'analġeżiċi oħrajn. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-kodeina għandha tkun kontraindikata f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena li tkun se ssirilhom tneħħija kirurġika tat-tunsilli u/jew adenojdektomija għal apnea ostruttiva waqt l-irqad kif ukoll f'nisa waqt li jkun qed ireddgħu u f'pazjenti magħruffin li huma metabolizzaturi ultra-rapidi ta' CYP2D6. Il-PRAC qies ukoll li l-użu tal-kodeina għas-serħan mill-uġiġh jista' jkun marbut ma' avvenimenti avversi serji ta' tossiċità b'opjojdi minħabba l-metabolizmu varjabbli u imprevedibbli tal-kodeina għal morfina, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika taħt it-12-il sena u għalhekk il-kodeina m'għandhiex tintuża f'din il-popolazzjoni. Bl-istess mod, ma kienx rakkomandat li l-kodeina tintuża fit-tfal li n-nifs tagħhom jista' jkun kompromess fosthom tfal b'disturbi newromuskolari, b'kundizzjonijiet kardijaċi jew respiratorji severi, b'infekzjonijiet fil-parti fil-parti respiratorja tan-naħa ta' fuq jew tal-pulmun, b'diversi trawmi jew bi proċeduri kirurġiċi estensivi. F'dawn is-sitwazzjonijiet is-sintomi ta' tossiċità minħabba l-morfina jistgħu jżiedu.

Ir-riferiment attwali skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE jittratta l-użu tal-kodeina f'pazjenti pedjatriċi għall-indikazzjonijiet ta' sogħla u/jew ta' riħ kif inbeda fit-2 ta' April 2014 mill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Ġermaniża (BfArM) minħabba l-applikabbiltà tal-miżuri tar-riskji ta' hawn fuq għal dawn l-indikazzjonijiet ukoll.

Il-PRAC ta bidu għal rieżami tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-kodeina fil-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ f'pazjenti pedjatriċi. Il-prodotti mediċinali kollha li fihom il-kodeina, approvati għall-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ fil-popolazzjoni pedjatrika, fosthom prodotti individwali u kkombinati awtorizzati fl-Unjoni Ewropea huma inkluzi f'dan ir-rieżami.

Il-PRAC irvevda d-data kollha disponibbli minn sorsi differenti: provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni, meta-analiżi, data wara t-tqegħid fis-suq u data ulterjuri minn letteratura ppubblikata dwar l-użu ta' prodotti li fihom il-kodeina fit-tfal għall-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ. Il-PRAC qies ukoll data mill-baži tad-data tal-Farmakovigilanza Ewropea (Eudravigilance), studju dwar l-użu tal-mediċina dwar il-mudelli ta' preskrizzjoni tal-kodeina u wettaq konsultazzjoni ma' organizzazzjonijiet professjonali Ewropej tal-kura tas-saħħa u mal-Kumitat Pedjatriku (PDCO).

Is-sogħla hija rispons awtomatiku (reflex) għal irritazzjoni mekkanika, kimika, jew infjammatorja tal-fergħa trakeobronkjali. Is-sogħla sservi bħala funzjoni fiżjoloġika biex tneħħi materjal ostruttiv jew irritanti mill-passaġġi tan-nifs jew biex twissi dwar il-preżenza ta' sustanzi noċivi fl-arja li tittiehed man-nifs.

¹ Riferiment tal-farmakovigilanza skont l-Artikolu 31 għall-kodeina użata għall-ġestjoni tal-uġiġh f'pazjenti pedjatriċi (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

Il-kodeina trażżan ir-rifless tas-sogħla permezz ta' effett dirett fuq iċ-ċentru tas-sogħla fil-medulla. Madankollu, fil-letteratura medika f'it hemm tagħrif kliniku biex jappoġġja l-effikaċja tal-kodeina fil-kura sintomatika ta' sogħla u/jew ta' riħ peress li l-evidenza attwali ma ssibx li l-kodeina hija aktar effettiva minn plaċebo għal sogħla akuta fit-tfal.

B'mod ġenerali, setgħu jiġu identifikati biss erba' studji ppubblikati li investigaw l-użu ta' mediċini li fihom il-kodeina għall-kura tas-sogħla fit-tfal. Żewġ studji (Kelly et al, 1963 u Jaffe et al, 1983), li ma inkludewx grupp ta' kontroll bi plaċebo, issuġġerixxew li l-kodeina ma kinitx aktar effikaċi minn antitussivi oħrajn iżda li l-inċidenza ta' effetti sekondarji fil-grupp tal-kodeina kienet ogħla milli fil-grupp komparatur. Prova klinika randomizzata (Jaffe G et al, 1983) u studju epidemjologiku (De Blasio F et al, 2012) ma wrewx effett sinifikanti tal-kura bil-kodeina fis-sogħla u/jew f'riħ fit-tfal. Barra minn hekk, prova klinika randomizzata oħra (Taylor et al, 1993) fit-tfal bil-kodeina, b'dextromethorphan bħala komparatur attiv, u bi grupp ta' plaċebo wriet li la l-kodeina u lanqas dextromethorphan ma kienu ferm aħjar mill-plaċebo għall-kura sintomatiku ta' sogħla fit-tfal taħt it-12 sena. Fl-2012, l-istudju ta' Taylor et al ġie inkluz f'rieżami ta' Cochrane ta' mediċini mingħajr preskrizzjoni medika/li jinxtraw mingħajr riċetta (OTC - over-the-counter) għal sogħla akuta fit-tfal u fl-adulti f'ambjenti ambulatorji; barra minn hekk dan ir-rieżami identifika żewġ provi kkontrollati u randomizzati fejn il-kodeina ġiet ittestjata fl-adulti (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): il-kodeina nstabet li ma kinitx aktar effettiva mill-plaċebo.

Għalhekk id-data dwar l-effikaċja hija limitata, mingħajr ebda studju xjentifiku kkontrollat reċenti u stabbilit sew biex jappoġġja b'mod ċar il-benefiċċju tal-kodeina fl-indikazzjonijiet approvati għal sogħla u/jew riħ għall-popolazzjoni pedjatrika.

Fil-ġisem, il-kodeina tiġi konvertita f'morfina miċ-ċitokromju P450 2D6 (CYP2D6), enzima li turi polimorfizmu ġenetiku. Normalment, individwi jiġu klassifikati bħala metabolizzaturi dgħajfa (PM), estensivi (EM) jew ultra-rapidi (UM), skont l-attività tal-enzima. Filwaqt li EMs jew UMs huma f'riskju ta' tossiċità minħabba l-morfina, PMs jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' nuqqas ta' effett terapewtiku. Il-metabolizmu imprevedibbli u varjabbli tal-kodeina fit-tfal, irregolat mill-polimorfizmu ta' CYP2D6, jista' jġiegħel lil xi tfal juru avvenimenti avversi serji relatati mal-morfina bħal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew dipressjoni respiratorja anke fid-dożi rakkomandati. Għalhekk, dan ikompli jirrappreżenta riskju varjabbli għas-sigurtà fost il-gruppi ta' età pedjatriċi kollha. Rieżami ta' każijiet serji u fatali f'pazjenti pedjatriċi mill-letteratura, mill-bażi tad-data globali ta' farmakoviġilanza u mill-awtoritajiet regolatorji jissuġġerixxi li l-effetti dipressanti respiratorji tal-kodeina jistgħu jinfluwenzaw l-okkorrenza ta' komplikazzjonijiet respiratorji. Ir-riskju ta' tossiċità bl-opjojdi huwa evidenti b'mod speċjali fost l-UMs minħabba l-konsegwenzi serji tagħha ta' dipressjoni respiratorja.

B'kollox, fil-letteratura ppubblikata ġew identifikati erbatax-il rapport ta' intossikazzjoni bil-kodeina fit-tfal relatati mal-kura ta' sogħla u ta' infezzjoni respiratorja. Rieżami ta' dawn il-każijiet indikat li, erba' każijiet kellhom riżultat fatali. Il-każijiet li fadal kienu kollha ta' periklu għall-ħajja iżda għamlu rkupru komplet. L-età tat-tfal kienet tvarja minn 17-il jum sa 6 snin. Analiżi tad-data mill-bażi tad-data Eudravigilance identifikat total ta' 50 rapport ta' każijiet li jistgħu jkunu relatati ma' tossiċità bl-opjati, li minn dawn 31 każ kienu f'dawk iżgħar minn 6 snin (inkluz 4 każijiet fatali), 7 każijiet fi tfal ta' aktar minn 6 snin u iżgħar minn 12-il sena (inkluz każ fatali) u t-12-il każ li baqa' kienu fuq dawk li kellhom aktar minn 12-il sena u inqas minn 18-il sena (inkluz każ fatali wieħed). B'kollox, il-maġġoranza (38/50) tal-każijiet kienu f'pazjenti iżgħar minn 12-il sena u 6 kienu każijiet fatali.

Filwaqt li rrikonoxxa li għad fadal incertezzi fir-rigward tal-identifikazzjoni ta' popolazzjonijiet pedjatriċi partikulari f'riskju ogħla u l-impatt tal-età fuq il-metabolizmu tal-kodeina, il-PRAC kien tal-opinjoni li trabi tat-twelid, trabi li għadhom kemm telqu jimxu u tfal iżgħar jistgħu jkunu aktar vulnerabbli għal tossiċità b'opjojdi u għalhekk qegħdin f'riskju speċjali ta' dipressjoni respiratorja ta' periklu għall-ħajja.

II-PRAC qies li s-sistemi enzimatiċi responsabbli għall-metabolizmu tal-kodeina fi tfal ta' aktar minn 12-il sena jistgħu jitqiesu bħala komparabbli ma' dawg tal-adulti.

II-PRAC innota wkoll li l-kawża prinċipali ta' sogħla fit-tfal hija s-sogħla assoċjata ma' infezzjonijiet fil-parti respiratorja tan-naħa ta' fuq. Il-maġġoranza l-kbira ta' infezzjonijiet respiratorji fit-tfal bis-sogħla huma kkawżati minn infezzjonijiet virali, li huma awtolimitanti u jdumu ftit jiem biss filwaqt li fil-każ ta' sogħla kronika, il-kura għandha tiġi diretta lejn il-marda sottostanti^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). F'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi mhuwiex mistenni li l-użu tal-kodeina jwassal għal xi benefiċċju sinifikanti, filwaqt li r-riskji identifikati jista' jkollhom konsegwenzi serji. Abbażi ta' dan kollu ta' hawn fuq, il-PRAC irrakkomanda restrizzjonijiet dwar l-użu tal-kodeina għal sogħla u/jew riħ fil-popolazzjoni pedjatrika. II-PRAC qies li t-tfal taħt it-12-il sena huma f'riskju speċjali ta' dipressjoni respiratorja ta' periklu għall-ħajja u għalhekk, stabbilixxa li l-użu tal-kodeina huwa kontraindikata fit-tfal taħt it-12-il sena. II-PRAC qies ukoll li fit-tfal ta' bejn it-12 sa 18-il sena li l-funzjoni respiratorja tagħhom tista' tkun kompromessa fosthom dawg b'disturbi newromuskolari, b'kundizzjonijiet kardijaċi jew respiratorji severi, b'infezzjonijiet fil-parti fil-parti respiratorja tan-naħa ta' fuq jew tal-pulmun, b'diversi trawmi jew bi proċeduri kirurġiċi estensivi, il-kodeina mhijiex rakkomandata peress li dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jaggravaw is-sintomi ta' tossiċità minħabba l-morfina.

Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-miżuri rilevanti tal-imminizzar tar-riskju mir-referenza preċedenti għandhom japplikaw ukoll għall-użu tal-kodeina fil-kura sintomatika ta' sogħla u/jew ta' riħ. Dan kien jinkludi kontraindikazzjoni f'pazjenti ta' kwalunkwe età magħrufin li huma metabolizzaturi ultra-rapidi ta' CYP2D6 u f'nisa ta' kwalunkwe età li qed ireddgħu. F'dan ir-rigward, il-PRAC innota li l-prodotti kollha li fihom il-kodeina approvati għall-adulti irrispettivament mill-indikazzjoni, għandu jkollhom dawn kontraindikazzjonijiet inklużi fit-tikkettar tagħhom. Għalhekk, il-PRAC jissuġġerixxi li l-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tal-Istati Membri tal-UE jieħdu l-azzjonijiet meħtieġa biex it-tikkettar ta' prodotti li fihom il-kodeina approvati għall-adulti biss jiġi aġġornat bil-kontraindikazzjonijiet.

II-PRAC qies ukoll li r-riskju ta' doża eċċessiva aċċidentali (erba' każijiet identifikati) jista' jitnaqqas permezz tal-użu ta' kontenituri reżistenti għat-tfal (CRC). Għalhekk, il-PRAC jirrakkomanda kontenituri reżistenti għat-tfal (CRC) għall-prodotti mediċinali kollha li fihom il-kodeina f'forma likwida għall-użu orali.

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 f'sogħla u/jew f'riħ fit-tfal jibqa' favorevoli, soġġett għar-restrizzjonijiet miftiehma, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet u tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III għall-opinjoni.

Konkluzjonijiet ġenerali u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Billi

- II-PRAC qies il-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li rriżultat minn data ta' farmakoviġilanza għal prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għall-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ fit-tfal;

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, Ottubru 2006. Pediatrics 2007;119(2):405.

- II-PRAC qies id-data disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għall-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ fit-tfal fir-rigward tar-riskju ta' tossiċità opjojdi. Din kienet tinkludi t-twegġbiet tal-MAH, data minn letteratura ppubblikata li saret disponibbli mill-għoti inizjali tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u konsultazzjoni mal-professjonisti tal-kura tas-saħħa u ma' esperti oħra
- II-PRAC qies li hemm evidenza limitata li tappoġġja l-effikaċja tal-kodeina fis-sogħla u f'riħ u li generalment dawn huma kundizzjonijiet awtolimitanti. II-linji gwida ta' kura jirrakkomandaw li l-kura ta' sogħla kronika persistenti f'pazjenti pedjatriċi tkun abbaži tal-etjoloġija.
- Wara li qies l-evidenza disponibbli u b'mod partikolari r-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji ta' tossiċità opjojdi fit-tfal, in-natura tal-kundizzjoni u l-fehmiet tal-esperti kliniċi, il-PRAC qies li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għall-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ fil-popolazzjoni pedjatrika mhux rakkomandat.
- Barra minn hekk, il-PRAC qies li l-evidenza attwali tissuggerixxi li t-tfal taħt it-12-il sena huma f'riskju speċjali ta' dipressjoni respiratorja ta' periklu għall-ħajja u għalhekk, ikkonkluda li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għall-kura ta' sogħla huwa kontraindikati fit-tfal taħt it-12-il sena. II-PRAC qies ukoll li l-użu tal-kodeina mhux rakkomandat fit-tfal bejn it-12 u t-18-il sena b'funzjoni respiratorja kompromessa.
- II-PRAC, f'konformità mar-restrizzjonijiet introdotti waqt ir-riferiment tal-kodeina għal serħan mill-uġiġħ fit-tfal, ikkonkluda wkoll li l-prodotti mediċinali kollha li fihom il-kodeina għall-kura ta' sogħla u/jew ta' riħ għandhom ikunu kontraindikati f'nisa waqt li jkun qed iredgħu, kif ukoll f'pazjenti magħrufin li huma metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6.

Bħala konsegwenza, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għal sogħla u/jew riħ fit-tfal għadu favorevoli, soġġett għall-inklużjoni tar-restrizzjonijiet, tat-twissijiet u tal-bidliet oħra miftiehma fl-informazzjoni dwar il-prodott.

II-PRAC għalhekk irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għal sogħla u/jew riħ fit-tfal imsemmija fl-Anness I, u li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

2 – Spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għal differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li eżamina mill-ġdid ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konkluzjonijiet ġenerali u r-raġunijiet xjentifiċi għar-rakkomandazzjoni.

Madankollu, is-CMDh qies li fid-dawl tal-kontraindikazzjoni rakkomandata dwar l-użu tal-kodeina għal sogħla u/jew riħ fit-tfal taħt 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.

Madankollu, is-CMDh qies li kien hemm il-ħtieġa ta' tibdil żgħir fil-formolazzjoni tal-kliem propost fis-Sezzjonijiet 4.2 u 4.6 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) u fis-Sezzjoni 2 tal-Fuljett ta' Tagħrif (PL), sabiex tiġi ffaċilitata l-implimentazzjoni prattika fil-livell Nazzjonali, b'kunsiderazzjoni tal-firxa ta' prodotti ta' kombinazzjoni inklużi fil-proċedura. Għalhekk, kull meta ssir referenza għall-

kodeina f'dawn is-sezzjonijiet tal-SmPC u l-prodott ikun kombinazzjoni ta' kodeina u sustanzi attivi oħra, il-formolazzjoni tal-kliem għandha tiġi emendata biex jiġi inkluż l-isem ivvintat ta' dawn il-prodotti minflok l-INN "kodeina".

Barra minn hekk, is-CMDh innota kif avżat mill-PRAC li l-kontraindikazzjoni fin-nisa tal-etajiet kollha li jkunu qed iredgħu għandha tapplika wkoll għall-prodotti kollha li fihom il-kodeina approvati għall-adulti u irrispettivament mill-indikazzjoni. Għalhekk, fil-livell Nazzjonali għandha tingħata kunsiderazzjoni biex din il-kontraindikazzjoni tiġi inkluża fit-tikkettar ta' prodotti li fihom il-kodeina approvati biss għall-adulti permezz ta' applikazzjoni għal varjazzjoni ppreżentata mid-detenturi rispettivi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Is-CMDh qies ukoll li r-riskju ta' doża eċċessiva aċċidentali (erba' każijiet identifikati) jista' jitnaqqas permezz tal-użu ta' kontenituri rezistenti għat-tfal (CRC) għall-prodotti mediċinali kollha li fihom il-kodeina f'forma likwida għall-użu orali. Għalhekk, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fihom il-kodeina f'formolazzjonijiet orali għandhom jiddiskutu mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti fl-Istati Membri l-applikabbiltà ta' din il-miżura tal-imminimizzar fit-territorju tagħhom.

Ftehim mas-CMDh

Is-CHMP, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi ġenerali tal-PRAC u qabel li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-kodeina għandha(hom) tiġi(jiġu) revokata(i) jew varjata(i), kif xieraq.

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