

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de intrekking of wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen en een gedetailleerde uitleg voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) heeft rekening gehouden met de beneden vermelde aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 13 juni 2013 met betrekking tot codeïnebevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn bij kinderen.

1. Aanbeveling van het PRAC

Codeïnebevattende producten zijn nationaal goedgekeurd in Europa en zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn bij volwassenen en kinderen. Ze worden gewoonlijk gebruikt in combinatie met andere pijnstillers zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen en niet-opioïde pijnstillers. De pijnstillende eigenschappen van codeïne komen voort uit de omzetting ervan in morfine door het cytochroom P450-enzym CYP2D6, en de giftigheid van codeïne is voornamelijk te wijten aan zijn opioïde effecten. Vastgesteld is dat bij CYP2D6 sprake is van een uitgebreid polymorfisme, en individuen worden normaal gesproken ingedeeld als slechte (PM), uitgebreide (EM) of ultrasnelle (UM) metabolisierders, afhankelijk van de activiteit van het enzym. Daar waar EM's of UM's het risico lopen op het ondervinden van morfinegiftigheid kunnen PM's een verhoogd risico op een gebrek aan werkzaamheid hebben.

In de literatuur is een aantal gevallen beschreven van opioïde giftigheid bij met codeïne behandelde kinderen, sommige met een fataal resultaat. Deze kinderen ondergingen tonsillectomie voor obstructieve slaapapneu en ondervonden ademhalingsdepressie na het bij een therapeutische dosis gebruiken van codeïne als pijnstiller. Bovendien werd in een gepubliceerd case report melding gemaakt van ademhalingsdepressie die leidde tot de dood bij een pasgeborene die borstvoeding kreeg van een moeder die een ultrasnelle metabolisierder qua type CYP2D6 was. Het PRAC besprak deze kwestie tijdens zijn vergadering van september 2012 en gaf aan bedenkingen te hebben betreffende de mogelijke ernstige opioïde giftigheid die geassocieerd is met het gebruik van codeïne als pijnstiller in de pediatrische populatie. Er werd daarom een verwijzing uit hoofde van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG geïnitieerd ter beoordeling van de baten/risicoverhouding van codeïne bij de beheersing van pijn bij kinderen.

Na het geheel van de beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van codeïnebevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn bij kinderen te hebben bestudeerd, waaronder reacties die zijn ingediend door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's), merkte het PRAC op dat er beperktere informatie over de farmacokinetica van codeïnemetabolisme bij kinderen dan bij volwassenen beschikbaar is. De beschikbare gegevens suggereren dat de rijpheid van het niersysteem en de geneesmiddelmetaboliserende enzymen, het lichaamsgewicht of de lichaamssamenstelling en de ontogenie van de enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en de farmacologie van codeïne bepalend kunnen zijn voor zijn pijnstillende of giftige effect, en daarom leiden tot farmacokinetische verschillen tussen kinderen en volwassenen en tussen verschillende leeftijdsgroepen van kinderen (pasgeborenen, zuigelingen).

Wat betreft de werkzaamheid was het PRAC van mening dat, na de beschikbare gegevens over werkzaamheid te hebben bestudeerd, het pijnstillende profiel van codeïne bij de beheersing van postoperatieve pijn bij kinderen niet beter is dan dat van andere pijnstillers, zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen en niet-opioïde pijnstillers. Toch concludeerde het PRAC dat codeïne nog altijd een rol speelt bij de behandeling van acute pijn in de pediatrische populatie, maar gegeven de zorgen inzake de risico's ervan dient deze alleen te worden gebruikt bij de beheersing van acute matige pijn die naar men denkt niet wordt verlicht door andere pijnstillers. Ook werd aanbevolen dat codeïne dient te worden gebruikt bij de laagste effectieve dosis gedurende de kortste tijdsperiode.

Erkendend dat er onzekerheid blijft bestaan over de identificatie van specifieke pediatrische populaties die een hoger risico lopen en over de invloed van leeftijd op codeïnemetabolisme, was het PRAC van mening dat pasgeborenen, peuters en jonge kinderen kwetsbaarder kunnen zijn voor opioïde giftigheid. Om dit risico op de juiste manier tot een minimum te beperken was het PRAC van mening dat codeïne alleen mag worden gebruikt bij kinderen van ouder dan 12 jaar, omdat de enzymatische systemen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van codeïne bij kinderen van ouder dan 12 jaar kunnen worden geacht vergelijkbaar te zijn met die

van volwassenen. Bovendien is bij CYP2D6 sprake van een uitgebreid polymorfisme, waarbij slechte metaboliseerders waarschijnlijk een lagere respons op behandeling vertonen terwijl uitgebreide en ultrasnelle metaboliseerders het risico lopen op ernstige en fatale bijwerkingen door opioïde giftigheid. Het PRAC vermeldde dat het uitvoeren van een genotype/fenotypescreening van patiënten alvorens codeïne voor te schrijven, in de praktijk niet haalbaar is, en dat daarom gepaste waarschuwingen om deze risico's te benadrukken werden aanbevolen, waaronder de beschrijving van symptomen en tekenen van opioïde giftigheid en schattingen van de prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties.

Het PRAC vermeldde dat de zes gepubliceerde gevallen van opioïde giftigheid (waaronder drie met fatale resultaten) bij kinderen die codeïne bij aanbevolen doses gebruikten na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, voorkwamen bij kinderen. Vervolgens werd gevonden dat drie van hen ultrasnelle of uitgebreide metaboliseerders van codeïne waren, en hun onderliggende ademhalingsproblemen kunnen hen gevoeliger gemaakt hebben voor het ontwikkelen van ademhalingsdepressie wanneer, in het geval van ultrasnelle metaboliseerders, codeïne wordt omgezet in hoge niveaus morfine. Daarom was het PRAC van mening dat bij kinderen onder de 18 jaar oud die tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) ondergaan, het gebruik van codeïne moet worden gecontra-indiceerd. Bovendien deed het PRAC de aanbeveling voorzichtigheid te betrachten bij de specifieke subpopulatie van patiënten die reeds een aangetaste luchtweg zouden kunnen hebben en verlichting van postoperatieve pijn nodig hebben, en dat gepaste waarschuwingen tot uitdrukking zouden moeten komen in de productinformatie.

Het PRAC vermeldde ook het gepubliceerde geval van ademhalingsdepressie die leidde tot de dood bij een pasgeborene die borstvoeding kreeg van een moeder die een ultrasnelle metaboliseerder qua type CYP2D6 was. Erkend werd dat dit te wijten was aan de aanwezigheid van codeïnemetabolieten in de borstmelk, en het PRAC uitte daarom zorgen met betrekking tot het risico op opioïde giftigheid voor de zuigeling, die fataal kan zijn, wanneer de moeder een ultrasnelle metaboliseerder is. Tot op heden zijn ten minste 44 gevallen van neonatale ademhalingsdepressie gepubliceerd bij zuigelingen die borstvoeding kregen van codeïnegebruikende moeders. Met het oog op deze gegevens deed het PRAC de aanbeveling om het gebruik van codeïne bij vrouwen tijdens het geven van borstvoeding te contra-indiceren. Het gebruik van codeïne moet ook worden gecontra-indiceerd bij patiënten van alle leeftijden van wie bekend is dat ze ultrasnelle metaboliseerders qua type CYP2D6 zijn.

Het PRAC concludeerde ook dat de beschikbare gegevens aantonen dat codeïne een plafondeffect heeft bij hogere doses, waarboven er een opvallende toename is in de incidentie van bijwerkingen, en dat deze dosisafhankelijk zijn. Het PRAC was daarom van mening dat een pediatrisch dosisbereik van 0,5 tot 1 mg/kg gepast is, waarbij de precieze dosering gebaseerd is op het lichaamsgewicht, daar waar haalbaar, en de duur van het gebruik beperkt is tot drie dagen.

Baten/risicoverhouding

Na al het bovenstaande te hebben vermeld concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding van codeïnebevattende producten die zijn geïndiceerd voor de beheersing van acute matige pijn bij kinderen, gunstig blijft, afhankelijk van de volbrenging van de overeengekomen indicatie, contra-indicaties, waarschuwingen en andere veranderingen in de productinformatie zoals beschreven in bijlage III bij het advies.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens betreffende geneesmiddelenbewaking voor codeïnebevattende producten die zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn bij kinderen (zie bijlage I) heeft bestudeerd;

- het PRAC het geheel aan gegevens heeft bestudeerd die beschikbaar zijn voor codeïnebevattende producten die zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn bij kinderen, met betrekking tot het risico op opioïde giftigheid. Dit betrof onder meer reacties van de MAH's en gepubliceerde literatuurgegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de oorspronkelijke handelsvergunningen werden verleend;
- het PRAC concludeerde dat de beschikbare gegevens aangeven dat codeïne een effectieve pijnstiller blijft voor de behandeling van acute matige pijn die naar men denkt niet wordt verlicht door andere pijnstillers. Het PRAC was echter ook van mening dat het gebruik ervan geassocieerd kan zijn met ernstige bijwerkingen door opioïde giftigheid, in het bijzonder in de pediatrische populatie van jonger dan 12 jaar oud.
- het PRAC van mening was dat ernstige bijwerkingen door opioïde giftigheid in het bijzonder zorgwekkend zijn bij pediatrische patiënten die tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructief slaapapneusyndroom ondergaan en bij patiënten met een aangetaste ademhalingsfunctie.
- het PRAC ook bepaalde dat polymorfismen in het CYP2D6-enzym van het cytochroom P450-systeem invloed hebben op het metabolisme van codeïne, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen door opioïde giftigheid bij ultrasnelle of uitgebreide codeïnemetaboliseerders. Het PRAC was van mening dat dit risico van belang is voor zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die ultrasnelle metaboliseerders zijn.
- het PRAC daarom van mening was dat, met het oog op de beschikbare gegevens en om een gunstige baten/risicoverhouding te handhaven, codeïnebevattende producten die zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn alleen zouden moeten worden geïndiceerd bij kinderen van ouder dan 12 jaar en gecontra-indiceerd bij pediatrische patiënten van jonger dan 18 jaar die tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructief slaapapneusyndroom ondergaan, alsook bij vrouwen tijdens het geven van borstvoeding en bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle metaboliseerders qua type CYP2D6 zijn. Bovendien zouden codeïnebevattende producten moeten worden gebruikt bij de laagste dosis voor een zo kort mogelijke duur.

Het PRAC concludeerde dientengevolge dat, afhankelijk van de volbrenging van de overeengekomen indicatie, contra-indicaties, beperkingen, waarschuwingen en andere veranderingen in de productinformatie, de baten/risicoverhouding voor codeïnebevattende producten die zijn geïndiceerd voor de beheersing van acute matige pijn bij kinderen van ouder dan 12 jaar, gunstig blijft.

In overeenstemming met artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG doet het PRAC daarom de aanbeveling tot wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van alle in bijlage I genoemde geneesmiddelen, waarvoor de verbeteringen van de productinformatie worden beschreven in bijlage III van de aanbeveling.

2 – Gedetailleerde uitleg voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben bestudeerd, stemde de CMD(h) in met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. De CMD(h) was echter van mening dat, om de praktische uitvoering op het nationale niveau te bevorderen, daarbij rekening houdend met het scala aan in de procedure opgenomen combinatieproducten, veranderingen nodig waren van de in rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en rubriek 3 van de Bijsluiter (PL) voorgestelde woordkeus.

De CMD(h) heeft daarom deze rubrieken als volgt opnieuw geformuleerd:

Rubriek 4.2 van de SmPC - Dosering en wijze van toediening

Opmerking: Voor producten die alleen codeïne bevatten, dient de onderstaande tekst te worden gebruikt.

“Codeïne dient te worden gebruikt bij de laagste effectieve dosis gedurende de kortste tijdsperiode. Deze dosis mag maximaal 4 keer per dag met tussenpozen van minimaal 6 uur worden genomen. De maximale dagelijkse dosis codeïne mag niet hoger zijn dan 240 mg.”

Opmerking: Voor combinatieproducten dient de dosering nationaal te worden beoordeeld en te worden aangepast overeenkomstig de specifieke eisen van het product gezien de andere werkzame stoffen. De maximale dagelijkse dosis codeïne mag niet hoger zijn dan 240 mg.

"De duur van de behandeling moet worden beperkt tot 3 dagen, en als geen effectieve pijnverlichting wordt bereikt moeten de patiënten/verzorgers worden geadviseerd om het oordeel van een arts te vragen."

"Pediatrische populatie:

Kinderen van 12 tot 18 jaar oud:

Opmerking: Voor producten die alleen codeïne bevatten dient de onderstaande tekst te worden gebruikt, die nationaal moet worden beoordeeld en aangepast overeenkomstig de specifieke eisen van het product in termen van het doseringstraject. Het aanbevolen traject is bij benadering 30 tot 60 mg.

"De aanbevolen codeïnedosis voor kinderen van 12 jaar en ouder dient zo nodig elke 6 uur [dosistraject nationaal te implementeren] te zijn, tot een maximale dosis codeïne van 240 mg per dag. De dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht (0,5-1 mg/kg)."

Opmerking: Voor combinatieproducten dient de dosering nationaal te worden beoordeeld en te worden aangepast overeenkomstig de specifieke eisen van het product gezien de andere werkzame stoffen.

Kinderen van jonger dan 12 jaar:

"Codeïne dient niet te worden gebruikt bij kinderen van jonger dan 12 jaar oud vanwege het risico op opioïde giftigheid als gevolg van het variabele en onvoorspelbare metabolisme van codeïne tot morfine (zie rubrieken 4.3 en 4.4)."

Rubriek 3 van de PL - Hoe wordt [Productnaam] <ingenomen> <gebruikt>

"Kinderen van 12 jaar of ouder dienen [nationaal te implementeren] zo nodig elke 6 uur in te nemen. Gebruik niet meer dan [nationaal te implementeren en zie opmerking beneden] in 24 uur.

Opmerking: De dosering dient nationaal te worden beoordeeld en te worden aangepast overeenkomstig de specifieke eisen van het product, zo nodig rekening houdend met de andere werkzame stoffen in combinatieproducten. De maximale dagelijkse dosis codeïne mag niet hoger zijn dan 240 mg.

Dit geneesmiddel mag niet langer dan 3 dagen worden gebruikt. Als de pijn na 3 dagen niet is verbeterd, neem dan contact op met uw arts voor advies.

[Productnaam] mag niet aan kinderen onder de leeftijd van 12 jaar worden gegeven, vanwege het risico op ernstige ademhalingsproblemen".

Bovendien was de CMD(h) van mening dat, met het oog op de bovengenoemde beperkingen ten aanzien van de dosering, alsook de beperkingen van het gebruik van codeïne bij de beheersing van pijn bij kinderen van ouder dan 12 jaar oud, sommige handelsvergunningen misschien moeten worden ingetrokken. Naast de aanbeveling van het PRAC om de handelsvergunningen te wijzigen stemde de CMD(h) er daarom ook mee in dat als een handelsvergunning niet kan worden gewijzigd overeenkomstig de voorwaarden van de overeenkomst van de CMD(h), de lidstaten kunnen overwegen die handelsvergunning in te trekken.

Overeenkomst van de CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 13 juni 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG bereikte de CMD(h) een overeenkomst inzake de intrekking of de wijziging, zoals van toepassing, van de handelsvergunningen van codeïnebevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de beheersing van pijn bij kinderen.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage IV.