

Aneks II

**Wnioski naukowe oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych
różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

Wnioski naukowe oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Kodeina, znana również jako metylomorfiną, wiąże się z receptorami μ -opiodowymi, wywołując analgezję i euforię, a także depresję oddechową, zwężenie źrenicy oka oraz zmniejszoną motorykę żołądka. Oprócz zastosowania w łagodzeniu bólu jest ona także stosowana w objawowym leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia.

Stosowanie kodeiny zostało poddane procedurze arbitrażowej na mocy art. 31, skierowanej do PRAC w 2013 r.¹, dotyczącej łagodzenia bólu w populacji pediatrycznej (dalej określanej mianem „dzieci”) w związku z obawami dotyczącymi toksycznego działania opioidów i braku spójnych działań służących zminimalizowaniu ryzyka zgłoszonych w następstwie opisanych w literaturze przypadków śmiertelnej lub zagrażającej życiu depresji oddechowej, w których kodeinę podawano dzieciom po zabiegu usunięcia migdałka gardłowego/migdałków w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego.

Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych w tamtym czasie danych PRAC stwierdził, że kodeina pozostaje skutecznym lekiem przeciwbólowym w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu u dzieci powyżej 12. roku życia, którego nie można złagodzić innymi środkami przeciwbólowymi. PRAC dalej stwierdził, że stosowanie kodeiny powinno być przeciwwskazane u dzieci poniżej 18. roku życia poddawanych zabiegowi usunięcia migdałków i/lub migdałka gardłowego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego, a także u kobiet karmiących piersią i pacjentów z ultraszybkim metabolizmem substratów cytochromu CYP2D6. PRAC uznał również, że stosowanie kodeiny w łagodzeniu bólu może być związane z występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących toksyczności opioidów z powodu zróżnicowanego i nieprzewidywalnego metabolizmu kodeiny do morfiny, w szczególności u dzieci poniżej 12. roku życia, w związku z czym nie należy stosować kodeiny w tej grupie. Podobnie nie zaleca się stosowania kodeiny u dzieci z potencjalnymi zaburzeniami oddychania, w tym dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi schorzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych i płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. W takich warunkach objawy toksyczności morfiny mogą się nasilić.

Obecna procedura arbitrażowa na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotycząca stosowania kodeiny w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci, została wszczęta w dniu 2 kwietnia 2014 r. przez właściwy organ narodowy Niemiec (BfArM) z uwagi na możliwość zastosowania wspomnianych wyżej działań służących zminimalizowaniu ryzyka również w tych wskazaniach.

PRAC wszczął procedurę ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania kodeiny w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci. Ponowną oceną objęto wszystkie produkty lecznicze zawierające kodeinę zatwierdzone w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci, w tym preparaty pojedyncze i złożone dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej.

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z różnych źródeł: badań klinicznych, badań obserwacyjnych, metaanaliz, danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz opublikowanych danych dotyczących stosowania produktów zawierających kodeinę w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci. PRAC uwzględnił również europejskie bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (z systemu EudraVigilance) i badania nad stosowaniem leku w odniesieniu do wzorców przepisywania kodeiny, a także przeprowadził konsultacje z europejskimi organizacjami służby zdrowia i Komitetem Pediatrycznym (PDCO).

Kaszel jest odruchową odpowiedzią na mechaniczne, chemiczne lub wynikające ze stanu zapalnego podrażnienie układu oddechowego. Kaszel to fizjologiczna funkcja służąca oczyszczeniu dróg

¹ Article 31 pharmacovigilance referral for codeine used for management of pain in paediatric patients (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=WCOB01ac05805c516f

oddechowych z materiału powodującego ich zablokowanie lub podrażnienie, a także sygnał ostrzegawczy o szkodliwych substancjach we wdychanym powietrzu.

Kodeina hamuje odruch kaszlu poprzez bezpośrednie działanie na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Jednak w piśmiennictwie medycznym niewiele jest danych klinicznych potwierdzających skuteczność kodeiny w objawowym leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia, ponieważ aktualne dowody nie wskazują na większą skuteczność kodeiny w porównaniu z placebo w leczeniu ostrego kaszlu u dzieci.

Ogólnie zidentyfikowano tylko cztery opublikowane badania dotyczące stosowania leków zawierających kodeinę w leczeniu kaszlu u dzieci. Dwa badania (Kelly i wsp., 1963, oraz Jaffe i wsp., 1983), które nie obejmowały grupy kontrolnej otrzymującej placebo, sugerowały, że skuteczność kodeiny nie przewyższała skuteczności innych leków przeciwbólowych, ale częstość występowania działań niepożądanych w grupie przyjmującej kodeinę była większa niż w grupie porównawczej.

Randomizowane badanie kliniczne (Jaffe G. i wsp., 1983) oraz badanie epidemiologiczne (De Blasio F. i wsp., 2012) nie wykazały istotnego wpływu stosowania kodeiny w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci. Dodatkowo inne randomizowane badanie kliniczne (Taylor i wsp., 1993), w którym dzieciom podawano kodeinę, dekstrometorfan jako czynny produkt porównawczy oraz placebo, wykazały brak istotnej skuteczności kodeiny i dekstrometorfanu w porównaniu z placebo w leczeniu objawowym kaszlu u dzieci poniżej 12. roku życia. W 2012 r. badanie autorstwa Taylor i wsp. zawarto w przeglądzie Cochrane'a leków wydawanych bez recepty, stosowanych w leczeniu ostrego kaszlu u dzieci i osób dorosłych w warunkach ambulatoryjnych. W przeglądzie zidentyfikowano dodatkowo dwa randomizowane badania z grupą kontrolną, w których badano stosowanie kodeiny u osób dorosłych (Eccles i wsp., 1992; Freestone C, 1997): nie wykazano większej skuteczności kodeiny w porównaniu z placebo.

Dane dotyczące skuteczności są w związku z tym ograniczone i nie ma aktualnych, dobrze ugruntowanych badań z grupą kontrolną, które potwierdzałyby korzyści płynące ze stosowania kodeiny w zatwierdzonych wskazaniach w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci.

Kodeina jest przekształcana w morfinę w organizmie przez cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), enzym wykazujący polimorfizm genetyczny. Pacjenci są zazwyczaj kwalifikowani jako osoby ze słabym (PM), szybkim (EM) lub ultraszybkim (UM) metabolizmem w zależności od aktywności enzymu. Podczas gdy u osób EM i UM występuje ryzyko wystąpienia toksyczności morfiny, u osób PM może wystąpić zwiększone ryzyko braku efektu terapeutycznego. Nieprzewidywalny i zróżnicowany metabolizm kodeiny u dzieci warunkowany polimorfizmem CYP2D6 może powodować występowanie u niektórych dzieci poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z morfiną, takich jak trudności w oddychaniu lub depresja oddechowa, nawet w przypadku stosowania zalecanych dawek. Dlatego też stosowanie leku nadal stanowi zmienne zagrożenie dotyczące bezpieczeństwa we wszystkich grupach wiekowych dzieci. Zarówno przegląd ciężkich i śmiertelnych przypadków u dzieci opisanych w piśmiennictwie, globalne bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz organy nadzorujące sugerują, że depresyjne działanie kodeiny na oddychanie może wpływać na występowanie powikłań oddechowych. Ryzyko toksyczności opioidów jest szczególnie duże u osób UM z uwagi na jego poważne następstwa w postaci depresji oddechowej.

W opublikowanym piśmiennictwie zidentyfikowano łącznie czternaście zgłoszeń dotyczących zatrucia kodeiną u dzieci, związanego z leczeniem kaszlu i zakażenia dróg oddechowych. Przegląd tych przypadków wykazał, że cztery z nich były śmiertelne. W pozostałych przypadkach istniało zagrożenie życia, ale zakończyły się pełnym wyzdrowieniem. Wiek dzieci wynosił od 17 dni do 6 lat. Analiza danych z bazy danych w systemie Eudragilance wykazała łącznie 50 zgłoszeń przypadków, które mogą być związane z toksycznością opioidów, z czego 31 przypadków dotyczyło dzieci poniżej 6. roku życia (w tym 4 przypadki śmiertelne), 7 przypadków — dzieci w wieku od 6 do 12 lat (w tym 1 śmiertelny), a pozostałych 12 przypadków dotyczyło dzieci w wieku od 12 do 18 lat (w tym

1 przypadek śmiertelny). Ogólnie większość przypadków (38/50) dotyczyła pacjentów poniżej 12. roku życia, z czego 6 przypadków było śmiertelnych.

Mając na uwadze utrzymujące się wątpliwości związane z identyfikacją poszczególnych grup dzieci z większym ryzykiem i wpływem wieku na metabolizm kodeiny, PRAC był zdania, że noworodki, niemowlęta i małe dzieci mogą być bardziej narażone na toksyczność opioidów, a co za tym idzie, na szczególne ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu depresji oddechowej. PRAC wziął pod uwagę fakt, że systemy enzymatyczne odpowiedzialne za metabolizm kodeiny u dzieci powyżej 12. roku życia można uznać za porównywalne do tych występujących u osób dorosłych.

PRAC zauważył także, że zakażenia górnych dróg oddechowych są dominującą przyczyną kaszlu u dzieci. Znaczna większość występujących w dzieciństwie zakażeń dróg oddechowych z kaszlem jest wywoływana przez wirusy i są to choroby samoograniczające, trwające jedynie kilka dni. Natomiast w przypadku kaszlu przewlekłego leczenie powinno być skierowane na wywołującą go chorobę^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). W takich warunkach klinicznych nie należy spodziewać się, że stosowanie kodeiny przyniesie istotne korzyści, natomiast rozpoznane ryzyko może mieć poważne konsekwencje. Na podstawie powyżej omówionych kwestii PRAC zalecił ograniczenie stosowania kodeiny w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci. PRAC uznał, że u dzieci poniżej 12. roku życia występuje szczególne ryzyko zagrażającej życiu depresji oddechowej, w związku z czym przeciwwskazane jest stosowanie kodeiny u dzieci poniżej 12 roku życia. PRAC dalej stwierdził, że u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z potencjalnymi zaburzeniami oddychania, w tym z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi schorzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych i płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych, nie zaleca się stosowania kodeiny, ponieważ schorzenia te mogą nasilić objawy toksyczności morfiny.

Dodatkowo PRAC zalecił zastosowanie odpowiednich działań służących zminimalizowaniu ryzyka przyjętych w poprzedniej procedurze arbitrażowej w przypadku stosowania kodeiny w objawowym leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia. Obejmują one ograniczenie stosowania u pacjentów w każdym wieku z ultraszybkim metabolizmem substratów cytochromu CYP2D6 oraz u kobiet w każdym wieku karmiących piersią. W tym względzie PRAC zauważył, że wszystkie produkty zawierające kodeinę zatwierdzone do stosowania u osób dorosłych niezależnie od wskazania powinny zawierać te przeciwwskazania w oznakowaniu opakowań. W związku z tym PRAC zasugerował, że właściwe organy narodowe państw członkowskich UE powinny podjąć niezbędne działania w celu zaktualizowania przeciwwskazań podanych w oznakowaniu opakowań produktów zawierających kodeinę zatwierdzonych do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

PRAC uznał również, że ryzyko przypadkowego przedawkowania (cztery rozpoznane przypadki) można zminimalizować poprzez stosowanie opakowań z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Dlatego PRAC zaleca stosowanie opakowań z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci w przypadku wszystkich doustnych płynnych produktów leczniczych zawierających kodeinę.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe kwestie, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających kodeinę wskazanych do stosowania w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, przeciwwskazań, ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie, przedstawionych w aneksie III do opinii.

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.

Ogólny wniosek i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych zawierających kodeinę stosowanych w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci;
- PRAC uwzględnił dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktów leczniczych zawierających kodeinę stosowanych w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci, w związku z ryzykiem toksyczności opioidów. Obejmowały one odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego, opublikowane dane, które zostały udostępnione po początkowym przyznaniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz konsultacjach z personelem medycznym i innymi ekspertami;
- PRAC uznał, że istnieją ograniczone dowody potwierdzające skuteczność kodeiny w leczeniu kaszlu i przeziębienia oraz że są to z reguły choroby samoograniczające. W wytycznych dotyczących leczenia zalecane jest leczenie utrzymującego się, przewlekłego kaszlu u dzieci w oparciu o etiologię;
- po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych dowodów, a w szczególności ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych związanych z toksycznością opioidów u dzieci, charakteru schorzenia oraz opinii ekspertów klinicznych, PRAC uznał, że stosowanie produktów leczniczych zawierających kodeinę w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci nie jest zalecane;
- dodatkowo PRAC uznał, że obecne dowody sugerują występowanie u dzieci poniżej 12. roku życia szczególnego ryzyka wystąpienia zagrażającej życiu depresji oddechowej, w związku z czym stosowanie produktów leczniczych zawierających kodeinę w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci poniżej 12. roku życia jest przeciwwskazane. PRAC ponadto stwierdził, że u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z zaburzeniami oddychania stosowanie kodeiny nie jest zalecane;
- zgodnie z ograniczeniami wprowadzonymi podczas procedury arbitrażowej dotyczącej stosowania kodeiny w łagodzeniu bólu u dzieci PRAC uznał również, że stosowanie wszystkich produktów leczniczych zawierających kodeinę w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia powinno być przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią, a także u pacjentów z ultraszybkim metabolizmem substratów cytochromu CYP2D6,

w rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kodeinę w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, ostrzeżeń i innych ustalonych zmian do informacji o produkcie.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających kodeinę do stosowania w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci, wymienionych w aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

2 — Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Jednak CMDh uznała, że wobec zalecanych przeciwwskazań dotyczących stosowania kodeiny w leczeniu kaszlu i/lub przeziębienia u dzieci poniżej 12. roku życia niektóre pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą zostać cofnięte. W związku z tym oprócz zaleceń PRAC dotyczących zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu CMDh uznała także, że w przypadku braku możliwości zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z uzgodnieniami CMDh, państwa członkowskie cofną te pozwolenia.

Ponadto CMDh uznała, że konieczne jest wprowadzenie drobnej zmiany do treści punktów 4.2 i 4.6 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz punktu 2 ulotki dla pacjenta w celu ułatwienia praktycznego wdrożenia na szczeblu krajowym, biorąc pod uwagę liczbę produktów złożonych objętych tą procedurą. Dlatego ilekroć w tych punktach ChPL pojawi się odniesienie do kodeiny, a produkt jest kombinacją kodeiny i innych substancji czynnych, treść zostanie zmieniona poprzez wprowadzenie nowej nazwy tych produktów zamiast niepatentowanej nazwy międzynarodowej „kodeina”.

Ponadto CMDh zauważyła, zgodnie z zaleceniem PRAC, że przeciwwskazanie dotyczące stosowania u kobiet w każdym wieku karmiących piersią powinno także odnosić się do wszystkich produktów zawierających kodeinę zatwierdzonych do stosowania u osób dorosłych niezależnie od wskazania. Dlatego też należy na poziomie krajowym wprowadzić to przeciwwskazanie do oznakowania opakowań produktów zawierających kodeinę do stosowania u osób dorosłych poprzez złożenie wniosku przez odpowiednie podmioty odpowiedzialne.

CMDh uznała również, że ryzyko przypadkowego przedawkowania (cztery rozpoznane przypadki) można zminimalizować poprzez stosowanie opakowań z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci w przypadku wszystkich doustnych produktów leczniczych zawierających kodeinę. W związku z tym podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających kodeinę w postaci preparatów doustnych powinny omówić z właściwymi organami narodowymi państw członkowskich wprowadzenie tego działania służącego zminimalizowaniu ryzyka na ich terenie.

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych PRAC i uznała, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających kodeinę powinny zostać cofnięte lub zmienione, stosownie do przypadku.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie IV.