

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a revogação ou alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas

O CMDh teve em conta a recomendação abaixo do PRAC, datada de 13 de junho de 2013, no que se refere aos medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor em crianças.

1. Recomendação do PRAC

Os medicamentos contendo codeína estão autorizados a nível nacional na Europa e estão indicados para o controlo da dor em adultos e crianças. São frequentemente utilizados em associação com outros analgésicos, como os fármacos anti-inflamatórios não esteroides e os analgésicos não opioides. As propriedades analgésicas da codeína provêm da sua conversão em morfina pela enzima CYP2D6 do citocromo P450 e a toxicidade da codeína deve-se essencialmente aos seus efeitos opioides.

Determinou-se que a CYP2D6 está sujeita a um polimorfismo extenso, sendo que os indivíduos são normalmente classificados como metabolizadores fracos (MF), extensos (ME) ou ultrarrápidos (MU) consoante a atividade da enzima. Enquanto os ME ou os MU estão em risco de que a morfina lhes seja tóxica, os MF poderão apresentar um risco maior de falta de eficácia.

A bibliografia descreve uma série de casos de toxicidade por opioides em crianças tratadas com codeína, alguns com resultado fatal. Essas crianças tinham sido submetidas a amigdalectomia para a apneia obstrutiva do sono e sofrido depressão respiratória após a utilização de codeína como analgésico numa dose terapêutica. Adicionalmente, um caso notificado publicado descreveu uma depressão respiratória que resultou na morte de um recém-nascido amamentado cuja mãe era metabolizadora ultrarrápida da CYP2D6. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) abordou esta questão no decorrer da reunião de setembro de 2012 e manifestou preocupações relacionadas com o potencial de toxicidade grave causada por opioides associada à utilização da codeína como analgésico na população pediátrica. Por conseguinte, foi iniciado um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para rever a relação risco-benefício da codeína no controlo da dor em crianças.

Depois de rever a totalidade dos dados disponíveis relativos à eficácia e segurança dos medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor em crianças, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM), o PRAC constatou que existem informações mais limitadas relativas à farmacocinética do metabolismo da codeína em crianças do que as informações disponíveis sobre os adultos. Os dados disponíveis sugerem que a maturidade do sistema renal e das enzimas metabolizadoras do fármaco, o peso ou a composição corporal e a ontogenia das enzimas envolvidas no metabolismo e na farmacologia da codeína podem ser determinantes para o seu efeito analgésico ou tóxico e, por conseguinte, resultarem em diferenças farmacocinéticas entre crianças e adultos e entre diferentes faixas etárias em crianças (recém-nascidos, crianças até aos 23 meses).

Em termos da eficácia, depois de rever os dados sobre ela disponíveis, o PRAC considerou que o perfil analgésico da codeína não é superior ao de outros analgésicos, tais como fármacos anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos não opioides, no controlo da dor pós-operatória em crianças. Não obstante, o PRAC concluiu que a codeína continuava a ser importante no tratamento da dor aguda na população pediátrica mas, considerando as preocupações relacionadas com os seus riscos, só deveria ser utilizada no controlo da dor aguda moderada não considerada passível de alívio por outros analgésicos. Recomendou-se também que deveria ser utilizada na dose eficaz mais baixa pelo período de tempo mais curto.

Embora reconhecendo que se mantêm incertezas quanto à identificação de populações pediátricas específicas em situação de maior risco e ao impacto da idade no metabolismo da codeína, o PRAC considerou que os recém-nascidos, os lactentes e as crianças pequenas poderiam ser mais vulneráveis à toxicidade do opioide. Para minimizar adequadamente este risco, o PRAC considerou que a codeína

só deveria ser utilizada em crianças com idade superior a 12 anos, dado que os sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo da codeína em crianças com idade superior a 12 anos podem ser considerados comparáveis aos dos adultos. Adicionalmente, a CYP2D6 está sujeita a um polimorfismo extenso, com probabilidade de os metabolizadores fracos apresentarem uma resposta mais baixa ao tratamento, ao passo que os metabolizados extensos e ultrarrápidos estão em risco de sofrer acontecimentos adversos graves e fatais devido à toxicidade dos opioides. O PRAC constatou que a realização da despistagem do genótipo/fenótipo dos doentes antes da prescrição de codeína é inexequível na prática. Por conseguinte, foram recomendadas advertências adequadas para reforçar estes riscos, incluindo sinais e sintomas de toxicidade causada por opioides e estimativas da prevalência dos metabolizadores ultrarrápidos em diferentes populações.

O PRAC registou terem ocorrido em crianças os seis casos publicados de toxicidade causada por opioides (incluindo três com resultados fatais) em crianças a tomarem codeína em doses recomendadas após a remoção cirúrgica das amígdalas ou dos adenoídes para tratamento da apneia obstrutiva do sono. Subsequentemente, constatou-se que três eram metabolizadoras ultrarrápidas ou extensas da codeína e que os problemas respiratórios subjacentes poderão tê-las tornado mais sensíveis à ocorrência de depressão respiratória quando a codeína se converte em níveis altos de morfina nos metabolizadores ultrarrápidos. Por conseguinte, o PRAC considerou que, em crianças com idade inferior a 18 anos submetidas a amigdalectomia e/ou adenoidectomia para o tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono, o uso da codeína deveria ser contraindicado. Adicionalmente, o PRAC recomendou cuidado na subpopulação específica de doentes que poderão já ter as vias respiratórias comprometidas e que necessitam de alívio da dor no pós-operatório, e que as devidas advertências se refletissem na informação do medicamento.

O PRAC teve ainda em conta um caso publicado de depressão respiratória que resultou na morte de um recém-nascido amamentado cuja mãe era uma metabolizadora ultrarrápida da CYP2D6. Foi reconhecido que tal se devia à presença de metabolitos de codeína no leite materno e, por conseguinte, o PRAC manifestou preocupações quanto ao risco para a criança de toxicidade causada por opioides, a qual pode ser fatal quando a mãe é uma metabolizadora ultrarrápida. Até à data, foram publicados pelo menos 44 casos de depressão respiratória neonatal em lactentes amamentados por mães que utilizavam codeína. Tendo estes dados em conta, o PRAC recomendou a contraindicação do uso de codeína em mulheres a amamentar. O uso da codeína deve também ser contraindicado em doentes de todas as idades reconhecidamente metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6.

O PRAC concluiu igualmente que os dados disponíveis mostram que a codeína tem um efeito de teto nas doses mais altas, acima das quais se observa um aumento marcado da incidência de reações adversas medicamentosas, e que estas são dependentes da dose. Por conseguinte, o PRAC considerou ser adequado um intervalo de dose pediátrica entre 0,5 e 1 mg/kg, com uma dosagem precisa baseada no peso corporal, sempre que exequível, e uma duração de uso limitada a três dias.

Relação risco-benefício

Tendo em conta todos os pontos anteriores, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor aguda moderada em crianças permanece favorável, sujeita à indicação, contraindicações, advertências e outras alterações acordadas na informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III do parecer.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância para os medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor em crianças (ver Anexo I).
- O PRAC avaliou a totalidade dos dados disponíveis para os medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor em crianças relativamente ao risco de toxicidade causada por opioides. Tal incluiu as respostas fornecidas pelo titular da AIM e os dados bibliográficos publicados que se tornaram disponíveis desde a concessão inicial das Autorizações de Introdução no Mercado.
- O PRAC concluiu que os dados disponíveis indicam que a codeína continua a ser um analgésico eficaz para o tratamento da dor aguda moderada não considerada passível de alívio por outros analgésicos. Contudo, o PRAC considerou também que a sua utilização pode estar associada a acontecimentos adversos graves de toxicidade causada por opioides, sobretudo na população pediátrica com idade inferior a 12 anos.
- O PRAC considerou que os acontecimentos adversos graves decorrentes da toxicidade causada por opioides são particularmente preocupantes nos doentes pediátricos submetidos a amigdalectomia e/ou adenoidectomia para tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono e nos doentes com função respiratória comprometida.
- O PRAC determinou também que os polimorfismos no sistema CYP2D6 do citocromo P450 têm impacto no metabolismo da codeína, o que pode resultar em acontecimentos adversos graves decorrentes da toxicidade causada por opioides nos metabolizadores ultrarrápidos ou extensos da codeína. O PRAC considerou que este risco é relevante para os lactentes amamentados por mães que são metabolizadoras ultrarrápidas.
- Por conseguinte, o PRAC considerou que, tendo em conta os dados disponíveis e para manter uma relação risco-benefício favorável, os medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor só devem ser indicados em crianças com idade superior a 12 anos e contraindicados em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos submetidos a amigdalectomia e/ou adenoidectomia para o tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono, bem como em mulheres a amamentar e em doentes reconhecidamente metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6. Adicionalmente, os medicamentos contendo codeína devem ser utilizados na dose mais baixa possível e pelo período de tempo mais curto possível.

Consequentemente, o PRAC concluiu que, sujeita à indicação, contraindicações, restrições, advertências e outras alterações acordadas na informação do medicamento, a relação risco-benefício para os medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor aguda moderada em crianças com idade superior a 12 anos permanece favorável.

Por conseguinte, nos termos dos artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III da recomendação.

2 - Explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. Contudo, o CMDh considerou ser necessário

introduzir alterações na redação proposta na Secção 4.2 do RCM e na Secção 3 do FI de modo a simplificar a implementação prática a nível nacional, tendo em conta a gama de medicamentos de associação incluídos no procedimento.

Por conseguinte, o CMDh reformulou o texto destas secções, do seguinte modo:

Secção 4.2 do RCM - Posologia e modo de administração

Nota: No caso dos medicamentos que apenas contêm codeína, deve ser utilizado o seguinte texto.

“A codeína deve ser utilizada na dose eficaz mais baixa pelo período de tempo mais curto. Esta dose pode ser tomada até 4 vezes por dia, em intervalos não inferiores a 6 horas. A dose diária máxima de codeína não deve exceder 240 mg.”

Nota: No caso dos medicamentos de associação, a posologia deve ser revista a nível nacional e adaptada de maneira a refletir os requisitos específicos do medicamento tendo em conta as outras substâncias ativas. A dose diária máxima de codeína não deve exceder 240 mg.

“A duração do tratamento deve ser limitada a 3 dias e, no caso de não se obter um alívio efetivo da dor, os doentes/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar um médico.”

População pediátrica:

Crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos:

Nota: No caso dos medicamentos que apenas contêm codeína deve utilizar-se o texto abaixo, mas revendo-o a nível nacional e adaptando-o de maneira a refletir os requisitos específicos do medicamento em termos de intervalo posológico. O intervalo aproximado recomendado varia entre 30 e 60 mg.

“A dose recomendada de codeína para crianças com idade igual ou superior a 12 anos deve ser de [intervalo da dose a preencher a nível nacional], de 6 em 6 horas, quando necessário, até uma dose máxima de codeína de 240 mg por dia. A dose baseia-se no peso corporal (0,5-1 mg/kg).”

Nota: No caso dos medicamentos de associação, a posologia deve ser revista a nível nacional e adaptada de maneira a refletir os requisitos específicos do medicamento tendo em conta as outras substâncias ativas.

Crianças com idade inferior a 12 anos:

“A codeína não deve ser utilizada em crianças com idade inferior a 12 anos devido ao risco de toxicidade causada por opioides, tendo em conta o metabolismo variável e imprevisível da codeína em morfina (ver secções 4.3 e 4.4).”

Secção 3 do FI – Como <tomar> <utilizar> [nome do medicamento]

“As crianças com idade igual ou superior a 12 anos devem tomar [a completar a nível nacional] de 6 em 6 horas, conforme necessário. Não tome mais do que [a completar a nível nacional e ver nota abaixo] no espaço de 24 horas.

Nota: A posologia deve ser revista a nível nacional e adaptada de forma a refletir os requisitos específicos do medicamento, se necessário para ter em conta as outras substâncias ativas nos medicamentos de associação. A dose diária máxima de codeína não deve exceder 240 mg.

Este medicamento não deve ser tomado durante mais de 3 dias. Se a dor não melhorar decorridos 3 dias, peça conselho ao seu médico.

O [nome do medicamento] não deve ser tomado por crianças com idade inferior a 12 anos devido ao risco de problemas respiratórios graves”.

Adicionalmente, o CMDh considerou que, tendo em conta as restrições supracitadas relativas à posologia, bem como as restrições à utilização da codeína no controlo da dor em crianças com idade superior a 12 anos, é possível que algumas Autorizações de Introdução no Mercado tenham de ser revogadas. Por conseguinte, além da recomendação do PRAC no sentido da alteração dos termos das

Autorizações de Introdução no Mercado, o CMDh concordou também que, no caso de não ser possível alterar uma Autorização de Introdução no Mercado em consonância com os termos do acordo do CMDh, os Estados-Membros podem considerar a revogação da dita Autorização de Introdução no Mercado.

Acordo do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC datada de 13 de junho de 2013 e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, chegou a acordo quanto à revogação ou alteração, conforme aplicável, das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo codeína indicados no controlo da dor em crianças.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo IV.