

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice**

**și explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele**

**față de recomandarea PRAC**

## **Concluzii științifice și explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC**

Codeina, cunoscută și sub denumirea de metilmorfină, se leagă de receptorii opioizi  $\mu$  pentru a produce analgezie și euforie, precum și deprimare respiratorie, mioză și diminuarea motilității gastrice. În afara utilizării sale ca analgezic pentru ameliorarea durerii, aceasta se utilizează și pentru tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii.

În 2013, codeina a făcut obiectul unei sesizări a PRAC în temeiul articolului 31 <sup>1</sup>, când era utilizată pentru ameliorarea durerii la copii și adolescenți (numiți în continuare „copii și adolescenți”), din cauza motivelor de îngrijorare privind toxicitatea la opioide și a lipsei de măsuri coerente de reducere la minimum a riscurilor apărute ca urmare a cazurilor de deprimare respiratorie, letale sau care pot pune în pericol viața, descrise în literatura de specialitate atunci când codeina a fost administrată la copii după adenoidectomie/tonsilectomie efectuată pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn.

În urma analizării tuturor datelor disponibile la acel moment, PRAC a concluzionat că, atunci când se consideră că durerea nu este ameliorată de alte analgezice, codeina rămâne un analgezic eficace pentru tratamentul durerilor acute moderate la adolescenți cu vârsta peste 12 ani. PRAC a concluzionat, de asemenea, că trebuie contraindicată utilizarea codeinei la pacienții copii cu vârsta sub 18 ani supuși tonsilectomiei și/sau adenoidectomiei pentru sindrom obstructiv de apnee în somn, precum și la femeile care alăptează și la pacienții despre care se știe că sunt metabolizatori ultrarapizi ai CYP2D6. De asemenea, PRAC a considerat că utilizarea codeinei pentru ameliorarea durerii ar putea fi asociată cu evenimente adverse grave de toxicitate la opioide ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină, în special la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani și, prin urmare, codeina nu trebuie utilizată la acest grup de pacienți. În mod similar, utilizarea codeinei nu a fost recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, infecții ale tractului respirator superior sau pulmonare, cu politraumatisme sau care au fost supuși unor proceduri chirurgicale ample. Simptomele toxicității la morfină pot fi sporite în aceste situații.

Sesizarea curentă în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE vizează utilizarea codeinei la pacienții copii și adolescenți pentru indicațiile tuse și/sau răceală, astfel cum a fost inițiată la 2 aprilie 2014 de către autoritatea națională competentă germană (BfArM) din cauza aplicabilității măsurilor de reducere a riscurilor de mai sus și la aceste indicații.

PRAC a inițiat o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru codeină în tratamentul tusei și/sau răcelii la pacienții copii. În această evaluare sunt incluse toate medicamentele care conțin codeină aprobate pentru tratamentul tusei și/sau răcelii la copii și adolescenți, inclusiv medicamentele cu o singură substanță activă și cele combinate autorizate în Uniunea Europeană.

PRAC a evaluat toate datele disponibile din diferite surse: studii clinice, studii observaționale, metaanalize, date ulterioare introducerii pe piață și date suplimentare din literatura de specialitate publicată privind utilizarea produselor care conțin codeină la copii și adolescenți pentru tratamentul tusei și/sau al răcelii. De asemenea, PRAC a analizat datele din baza de date europeană în materie de farmacovigilență (Eudravigilance), un studiu privind utilizarea medicamentelor referitor la schemele de prescriere a codeinei și a organizat o consultare cu organizațiile europene ale profesioniștilor din domeniul sănătății și cu Comitetul pediatric (PDCO).

---

<sup>1</sup> Sesizare în materie de farmacovigilență realizată în temeiul articolului 31 pentru codeina utilizată în gestionarea terapeutică a durerii la pacienții copii și adolescenți (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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f)

Tusea este un răspuns reflex la iritarea mecanică, chimică sau inflamatorie a arborelui traheobronșic. Tusea servește ca funcție fiziologică pentru curățarea căilor respiratorii de materialele obstructive sau iritante sau pentru atenționarea cu privire la substanțele toxice din aerul inspirat.

Codeina suprimă reflexul tusei printr-un efect direct asupra centrului tusei localizat la nivel medular. Cu toate acestea, datele clinice din literatura medicală sunt reduse pentru a susține eficacitatea codeinei în tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii, întrucât dovezile actuale nu identifică codeina ca fiind mai eficace decât placebo pentru tusea acută la copii și adolescenți.

În ansamblu, au putut fi identificate numai patru studii publicate care au investigat utilizarea medicamentelor care conțin codeină pentru tratamentul tusei la copii. Două studii (Kelly *et al*, 1963, și Jaffe *et al*, 1983), care nu au inclus un grup de control cu placebo, au sugerat că eficacitatea codeinei nu a fost mai mare decât a altor antitusive, însă incidența efectelor secundare în grupul tratat cu codeină a fost mai mare decât în grupul comparator. Un studiu clinic randomizat (Jaffe G *et al*, 1983) și un studiu epidemiologic (De Blasio F *et al*, 2012) nu au demonstrat un efect semnificativ al tratamentului cu codeină în tuse și/sau răceală la copii și adolescenți. În plus, un alt studiu clinic randomizat (Taylor *et al*, 1993) cu codeină la copii și adolescenți, care a utilizat dextrometorfan drept comparator activ și un grup placebo, a demonstrat că nici codeina, nici dextrometorfanul nu au fost semnificativ mai bune decât placebo pentru tratamentul simptomatic al tusei la copiii cu vârsta sub 12 ani. În 2012, studiul lui Taylor *et al* a fost inclus într-o evaluare Cochrane privind medicamentele cu eliberare fără prescripție medicală/fără rețetă pentru tusea acută la copii, adolescenți și adulți în condiții de ambulatoriu; această evaluare a identificat suplimentar două studii randomizate controlate în care codeina a fost testată la adulți (Eccles *et al*, 1992; Freestone C, 1997): s-a constatat că, în comparație cu placebo, codeina nu a fost mai eficace.

Prin urmare, datele privind eficacitatea sunt limitate, fără niciun studiu controlat științific, recent și bine stabilit, care să susțină clar beneficiile codeinei în indicațiile aprobate pentru tuse și/sau răceală la copii și adolescenți.

În organism, codeina este transformată în morfină de către citocromul P450 2D6 (CYP2D6), o enzimă care prezintă polimorfism genetic. Indivizii sunt clasificați, în mod normal, în funcție de activitatea enzimei, în metabolizatori lenți (ML), normali (MN) și ultrarapizi (MU). În timp ce indivizii MN și cei MU sunt susceptibili la toxicitatea morfinei, la cei ML crește riscul lipsei de efect terapeutic. Metabolizarea imprevizibilă și variabilă a codeinei la copii și adolescenți, determinată de polimorfismul CYP2D6, poate face ca unii pacienți să prezinte evenimente adverse grave asociate cu morfina, cum ar fi dificultăți de respirație sau deprimare respiratorie, chiar și la dozele recomandate. Prin urmare, aceasta continuă să reprezinte un risc variabil privind siguranța pentru toate grupele de vârstă pediatrice. O evaluare a cazurilor grave și letale la pacienții copii și adolescenți din literatura de specialitate, bazele de date globale în materie de farmacovigilență, precum și autoritățile de reglementare sugerează că efectele codeinei ca deprimant al respirației pot influența apariția complicațiilor respiratorii. Riscul de toxicitate la opioide este pronunțat mai ales în rândul MU, din cauza consecințelor grave ale deprimării respiratorii.

În literatura de specialitate publicată au fost identificate în total 14 raportări privind intoxicația cu codeină la copii și adolescenți asociată cu tratamentul tusei și al infecțiilor respiratorii. O evaluare a acestor cazuri a indicat că patru dintre ele au avut evoluție letală. Toate celelalte cazuri au pus în pericol viața, însă s-au finalizat cu recuperarea completă. Copiii au avut vârste cuprinse între 17 zile și 6 ani. Analizele datelor din baza de date Eudravigilance au identificat un total de 50 de raportări de cazuri care ar fi putut fi asociate cu toxicitatea la opioace; dintre acestea, 31 de cazuri au fost raportate la copii mai mici de 6 ani (inclusiv 4 cazuri letale), 7 cazuri la copii cu vârsta peste 6 ani și mai mică de 12 ani (inclusiv un caz letal), iar celelalte 12 cazuri au fost raportate la adolescenții cu

vârste peste 12 ani și mai mici de 18 ani (inclusiv un caz letal). În general, majoritatea cazurilor (38/50) au fost raportate la pacienți cu vârsta mai mică de 12 ani, iar 6 cazuri au fost letale.

Deși admite că persistă incertitudini în ceea ce privește identificarea populațiilor pediatrice cu risc crescut și impactul vârstei asupra metabolismului codeinei, PRAC este de părere că nou-născuții, copiii mici și copiii până la 12 ani pot fi mai vulnerabili la toxicitatea la opioide și, prin urmare, expuși riscului deosebit de ridicat de deprimare respiratorie, care le poate pune viața în pericol. PRAC a ținut cont de faptul că sistemul enzimatic responsabil pentru metabolizarea codeinei la copii cu vârsta mai mare de 12 ani poate fi considerat comparabil cu cel al adulților.

De asemenea, PRAC a remarcat că tusea asociată cu infecțiile căilor respiratorii superioare este cauza dominantă a tusei la copii. Marea majoritate a infecțiilor respiratorii din copilărie asociate cu tuse sunt cauzate de infecții virale, care se vindecă spontan și durează numai câteva zile, cu toate că în cazul tusei cronice tratamentul trebuie îndreptat către boala subiacentă <sup>2,3</sup> (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP Publications Retired or Reaffirmed 2006). În astfel de condiții clinice, nu se preconizează că utilizarea codeinei va aduce un beneficiu semnificativ, în timp ce riscurile identificate pot avea consecințe grave. Pe baza celor de mai sus, PRAC a recomandat restricții privind utilizarea codeinei pentru tuse și/sau răceli la copii și adolescenți. PRAC a considerat că cei mai expuși riscului deosebit de ridicat de deprimare respiratorie, care le poate pune viața în pericol, sunt copiii cu vârsta sub 12 ani și, prin urmare, a contraindicat utilizarea codeinei la copiii mai mici de 12 ani. PRAC a mai considerat că, la adolescenții cu vârste cuprinse între 12 ani și 18 ani la care este posibil ca funcția respiratorie să fie compromisă, inclusiv la cei cu tulburări neuromusculare, afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, infecții ale tractului respirator superior sau pulmonare, cu politraumatisme sau cărora li s-au aplicat proceduri chirurgicale ample, codeina este contraindicată întrucât aceste afecțiuni pot agrava simptomele de toxicitate la morfină.

În plus, PRAC a recomandat, de asemenea, ca măsurile relevante de reducere la minimum a riscurilor aprobate în cursul sesizării anterioare să se aplice și la utilizarea codeinei în tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii. Acestea includeau contraindicarea la pacienții de orice vârstă despre care se știe că sunt metabolizatori ultra-rapizi ai CYP2D6 și la femeile de orice vârstă care alăptează. În acest sens, PRAC a remarcat că toate medicamentele care conțin codeină aprobate pentru adulți, indiferent de indicație, trebuie să aibă aceste contraindicații incluse în etichetare. Prin urmare, PRAC sugerează ca autoritățile naționale competente ale statelor membre ale UE să întreprindă acțiunile necesare pentru ca etichetarea produselor care conțin codeină aprobate numai pentru adulți să fie actualizată cu contraindicațiile.

De asemenea, PRAC a considerat că riscul de supradozaj accidental (au fost identificate patru cazuri) ar putea fi redus la minimum prin utilizarea unor recipiente prevăzute cu sistem de siguranță pentru copii. Prin urmare, PRAC recomandă recipiente prevăzute cu sistem de siguranță pentru copii pentru toate medicamentele lichide cu administrare orală care conțin codeină.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a ajuns la concluzia că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin codeină indicate în tuse și/sau răceală la copii și adolescenți rămâne favorabil, sub rezerva restricțiilor, contraindicațiilor, avertismentelor și altor modificări ale informațiilor referitoare la produs agreeate, astfel cum sunt prezentate în anexa III la aviz.

---

<sup>2</sup> American Academy of Pediatrics Committee on Drugs „Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children (Utilizarea medicamentelor care conțin codeină sau dextrometorfan la copii)”, Pediatrics 1997;99:918-20.

<sup>3</sup> American Academy of Pediatrics. AAP Publications Retired or Reaffirmed, octombrie 2006. Pediatrics 2007; 119(2): 405.

## **Concluzie generală și motivele modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață**

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele de farmacovigilență, pentru medicamentele care conțin codeină pentru tratamentul tusei și/sau răcelii la copii și adolescenți.
- PRAC a analizat datele disponibile privind siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin codeină pentru tratamentul tusei și/sau răcelii la copii și adolescenți în legătură cu riscul de toxicitate la opioide. Acestea au inclus răspunsurile titularilor autorizației de introducere pe piață, datele publicate în literatura de specialitate devenite disponibile după acordarea autorizațiilor inițiale de introducere pe piață și consultările cu profesioniștii din domeniul sănătății și alți specialiști.
- PRAC a considerat că există dovezi limitate care susțin eficacitatea codeinei în tuse și răceală și că acestea sunt, în general, afecțiuni care se vindecă spontan. Ghidurile de tratament recomandă tratamentul tusei cronice persistente la pacienții copii și adolescenți pe baza etiologiei.
- În urma examinării dovezilor disponibile și, în special, a riscului de reacții adverse grave de toxicitate la opioide la copii și adolescenți, a naturii afecțiunilor și a opiniilor experților în domeniul clinic, PRAC a considerat că utilizarea medicamentelor care conțin codeină pentru tratamentul tusei și/sau răcelii este contraindicată la copii și adolescenți.
- În plus, PRAC a considerat că dovezile actuale sugerează că, la copiii cu vârsta sub 12 ani, există un risc deosebit de ridicat de deprimare respiratorie, care le poate pune viața în pericol și, prin urmare, a concluzionat că utilizarea medicamentelor care conțin codeină pentru tratamentul tusei și/sau răcelii este contraindicat la copiii sub 12 ani. PRAC a mai considerat că, la adolescenții cu vârste cuprinse între 12 ani și 18 ani la care funcția respiratorie este compromisă, este contraindicată utilizarea codeinei.
- De asemenea, în conformitate cu restricțiile introduse în cursul sesizării privind utilizarea codeinei pentru ameliorarea durerii la copii și adolescenți, PRAC a concluzionat că toate medicamentele care conțin codeină utilizate pentru tratamentul tusei și/sau răcelii trebuie să fie contraindicate la femeile care alăptează, precum și la pacienții despre care se știe că sunt metabolizatori ultrarapizi ai CYP2D6.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin codeină utilizate pentru tuse și/sau răceală la copii și adolescenți rămâne favorabil, sub rezerva includerii modificărilor, restricțiilor și avertismentelor și altor modificări aprobate în informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, PRAC a recomandat modificarea termenilor autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin codeină utilizate pentru tuse și/sau răceală la copii și adolescenți, menționate în anexa I, și pentru care punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt prezentate în anexa III a recomandării PRAC.

## **2 – Explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC**

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și motivele recomandării.

Cu toate acestea, CMDh a considerat că, ținând cont de contraindicația recomandată privind utilizarea codeinei pentru tuse și/sau răceală la copiii cu vârsta sub 12 ani, este posibil ca unele autorizații de introducere pe piață să fie revocate. De aceea, în plus față de recomandarea PRAC de modificare a autorizațiilor de introducere pe piață, CMDh a fost de asemenea de acord că, dacă o autorizație de introducere pe piață nu poate fi modificată conform termenilor acordului CMDh, statele membre pot lua în considerare revocarea acelei autorizații de introducere pe piață.

În plus, CMDh a considerat că este necesară o mică modificare a formulării propuse la punctele 4.2 și 4.6 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și a punctului 2 din prospect, pentru a facilita implementarea practică la nivel național, având în vedere varietatea de produse combinate incluse în procedură. Prin urmare, ori de câte ori se face referire la codeină în aceste puncte din RCP-uri, iar produsul este o combinație de codeină cu alte substanțe active, formularea se modifică pentru a include numele inventat al acestor produse în locul DCI „codeină”.

În plus, CMDh a remarcat că, astfel cum a fost recomandat de către PRAC, contraindicația la femeile de orice vârstă care alăptează trebuie să se aplice pentru toate produsele care conțin codeină aprobate pentru adulți, indiferent de indicație. Prin urmare, trebuie acordată atenție la nivel național introducerii acestei contraindicații în etichetarea produselor care conțin codeină aprobate numai pentru adulți, prin intermediul modificării cererii depuse de respectivii titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață.

De asemenea, CMDh a considerat că riscul de supradozaj accidental (au fost identificate patru cazuri) ar putea fi redus la minimum prin utilizarea unor recipiente prevăzute cu sistem de siguranță pentru copii pentru toate medicamentele lichide cu administrare orală care conțin codeină. Prin urmare, titularii autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin codeină cu formulări de uz oral trebuie să discute cu autoritățile naționale competente din statele membre despre aplicabilitatea acestei măsuri de reducere la minimum a riscurilor pe teritoriile lor.

## **Acordul CMDh**

După analiza recomandării PRAC, CMDh aprobă concluziile științifice generale ale PRAC și este de acord că autorizația (autorizațiile) de introducere pe piață a(le) medicamentelor care conțin codeină trebuie revocată (revocate) sau modificată (modificate), după caz.

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului este prezentat în anexa IV.