

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia alebo zmeny v povoleniach na uvedenie na trh a podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Vedecké závery

Koordináčna skupina CMDh zvážíla ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC z 13. júna 2013 v súvislosti s liekmi obsahujúcimi kodeín indikovanými na zmiernovanie bolesti v prípade detí.

1. Odporúčanie výboru PRAC

Lieky obsahujúce kodeín sú v Európe povolené vnútroštátne a sú indikované na zmiernovanie bolesti v prípade dospelých a detí. Tieto lieky sa bežne používajú v kombinácii s inými analgetikami, ako sú nesteroidné protizápalové lieky a neopioidné analgetiká. Analgetické vlastnosti kodeínu spočívajú v jeho premene na morfín prostredníctvom enzýmu CYP2D6 cytochrómu P450 a toxicita kodeínu je zapríčinená najmä jeho opioidnými účinkami. Bolo stanovené, že enzým CYP2D6 podlieha rozsiahlemu polymorfizmu a metabolizmus jedincov je za normálnych okolností klasifikovaný v závislosti od aktivity tohto enzýmu ako slabý (PM), rozsiahly (EM) alebo ultrarýchly (UM). Zatiaľ čo osoby s EM alebo UM majú riziko morfínovej toxicity, osoby s PM môžu mať zvýšené riziko nedostatočnej účinnosti.

V literatúre bolo opísaných niekoľko prípadov opioidnej toxicity v prípade detí liečených kodeínom a niektoré prípady sa skončili smrťou. Tieto deti podstúpili tonzilektómii kvôli obštrukčnému spánkovému apnoe a po použití kodeínu ako analgetika v terapeutickej dávke sa u nich objavila respiračná tieseň. Publikovaná prípadová správa tiež opísala respiračnú tieseň, ktorá sa skončila smrťou v prípade dojčeného novorodenca, matka ktorého mala ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6. Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) diskutoval o tejto otázke na svojom zasadnutí, ktoré sa konalo v septembri 2012 a mal výhrady týkajúce sa možnosti závažnej opioidnej toxicity spojenej s používaním kodeínu ako analgetika v pediatrickej populácii. Preto bolo iniciované postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na preskúmanie pomeru prínosu a rizika kodeínu pri zmiernovaní bolesti v prípade detí.

Po preskúmaní celkových dostupných údajov o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich kodeín indikovaných na zmiernovanie bolesti v prípade detí vrátane odpovedí, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC poznamenal, že o farmakokinetike metabolizmu kodeínu v prípade detí je k dispozícii menej informácií ako v prípade dospelých. Z dostupných údajov vyplýva, že zrelosť renálneho systému a enzýmov metabolizujúcich lieky, telesná hmotnosť alebo zloženie a ontogenéza enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme a farmakológia kodeínu môžu byť určujúcimi faktormi pre jeho analgetický alebo toxický účinok, a preto vedú k farmakokinetickým rozdielom medzi deťmi a dospelými a medzi rôznymi vekovými skupinami detí (novorodenci, dojčatá).

Pokiaľ ide o účinnosť, po preskúmaní dostupných údajov o účinnosti výbor PRAC dospel k názoru, že analgetický profil kodeínu pri zmiernovaní pooperačnej bolesti v prípade detí nie je lepší ako v prípade iných analgetík, ako sú nesteroidné protizápalové lieky a neopioidné analgetiká. Výbor PRAC však dospel k záveru, že kodeín má stále miesto v liečbe akútnej bolesti v pediatrickej populácii, ale vzhľadom na výhrady týkajúceho sa rizík kodeínu sa má používať len pri zmiernovaní akútnej stredne závažnej bolesti, ktorá sa nedá zmierniť inými analgetikami. Tiež sa odporučilo, aby sa kodeín používal v najnižšej účinnej dávke počas čo možno najkratšieho obdobia.

Aj keď výbor PRAC uznal, že sú stále nejasnosti v súvislosti s identifikáciou konkrétnych pediatrických populácií s vyšším rizikom, a v súvislosti s vplyvom veku na metabolizmus kodeínu, dospel k názoru, že novorodenci, batolaťatá a malé deti môžu byť citlivejšie na opioidnú toxicitu. Na adekvátne minimalizovanie tohto rizika výbor PRAC usúdil, že kodeín sa má používať len v prípade detí starších ako 12 rokov veku, keďže enzymatické systémy zodpovedné za metabolizmus kodeínu u detí starších ako 12 rokov veku sa môžu považovať za porovnateľné so systémami dospelých. Enzým CYP2D6 podlieha tiež rozsiahlemu polymorfizmu a osoby so slabým metabolizmom budú pravdepodobne horšie reagovať na liečbu, zatiaľ čo u osôb s rozsiahlym a ultrarýchlym metabolizmom existuje riziko závažných a smrteľných nežiaducich udalostí opioidnej toxicity. Výbor PRAC poznamenal, že vykonanie

skriningu genotypu/fenotypu u pacientov pred predpísaním kodeínu je v praxi neuskutočiteľné, a preto sa odporúčajú adekvátne upozornenia zdôrazňujúce tieto riziká vrátane príznakov a symptómov opioidnej toxicity a odhady výskytu osôb s ultrarýchlym metabolizmom v rôznych populáciách.

Výbor PRAC poznamenal, že k dispozícii je šesť publikovaných prípadov opioidnej toxicity (vrátane troch prípadov, ktoré sa skončili smrťou) u detí užívajúcich kodeín v odporúčanej dávke po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii kvôli obštrukčnému spánkovému apnoe, ktoré sa vyskytlo u detí. Následne sa zistilo, že tri z týchto detí mali buď ultrarýchly alebo rozsiahly metabolizmus kodeínu a v dôsledku sprievodných problémov s dýchaním mohli byť citlivejšie na vznik respiračnej tiesne, keď sa kodeín mení na vysokú hladinu morfínu v prípade osôb s ultrarýchlym metabolizmom. Výbor PRAC preto usúdil, že v prípade detí mladších ako 18 rokov veku, ktoré podstupujú tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe má byť použitie kodeínu kontraindikované. Výbor PRAC tiež odporučil opatrný postup v prípade konkrétnej subpopulácie pacientov, ktorí by už mohli mať poškodené dýchacie cesty a potrebujú zmierniť pooperačnú bolesť, ako aj uviesť adekvátne upozornenia v informáciách o výrobku.

Výbor PRAC sa tiež zmienil o publikovanom prípade respiračnej tiesne, ktorý sa skončil smrťou v prípade dojčeného novorodenca, matka ktorého mala ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6. Uznalo sa, že táto udalosť bola spôsobená prítomnosťou kodeínových metabolitov v materskom mlieku a výbor PRAC vyjadril preto obavy týkajúce sa rizika opioidnej toxicity pre dojča, ktorá sa môže skončiť smrťou, keď má matka ultrarýchly metabolizmus. Dosiaľ bolo publikovaných najmenej 44 prípadov novorodeneckej respiračnej tiesne v prípade dojčených detí, matky ktorých užívali kodeín. Vzhľadom na tieto údaje výbor PRAC odporučil kontraindikovať použitie kodeínu v prípade žien počas dojčenia. Použitie kodeínu má byť tiež kontraindikované v prípade pacientov v každom veku, o ktorých je známe, že majú ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6.

Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že z dostupných údajov vyplýva, že kodeín má vo vyšších dávkach strop účinku, po prekročení ktorého sa výrazne zvyšuje výskyt nežiaducich účinkov lieku a tieto účinky sú závislé od dávky. Výbor PRAC preto považoval pediatrický dávkový rozsah 0,5 až 1 mg/kg za vhodný pri presnom dávkovaní na základe telesnej hmotnosti, ak je to možné, s časom používania obmedzeným na tri dni.

Pomer prínosu a rizika

Na základe všetkých vyššie uvedených skutočností výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce kodeín indikované na zmiernenie akútnej stredne závažnej bolesti v prípade detí ostáva priaznivý pod podmienkou schválenej indikácie, kontraindikácií, upozornení a iných zmien v informáciách o výrobku uvedených v prílohe III k tomuto stanovisku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce kodeín indikované na zmiernenie bolesti v prípade detí (pozri prílohu I),
- výbor PRAC vzal do úvahy celkové dostupné údaje pre lieky obsahujúce kodeín indikované na zmiernenie bolesti v prípade detí v súvislosti s rizikom opioidnej toxicity. Tieto údaje zahŕňali

odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh a údaje z publikovanej literatúry, ktoré sú dostupné od vydania pôvodných povolení na uvedenie na trh,

- výbor PRAC dospel k záveru, že z dostupných údajov vyplýva, že kodeín je stále účinné analgetikum na liečbu akútnej stredne závažnej bolesti, ktorá sa nedá zmierniť inými analgetikami. Výbor PRAC však tiež usúdil, že použitie kodeínu môže byť spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami opioidnej toxicity, najmä v pediatrickej populácii mladšej ako 12 rokov veku,
- výbor PRAC usúdil, že závažné nežiaduce udalosti opioidnej toxicity vyvolávajú osobitné riziko u pediatrických pacientov podstupujúcich tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe a pacientov s poškodením respiračnej funkcie,
- výbor PRAC tiež stanovil, že polymorfizmus v cytochromatickom systéme P450 CYP2D6 ovplyvňuje metabolizmus kodeínu, čo môže viesť k závažným nežiaducim udalostiam opioidnej toxicity v prípade osôb s ultrarýchlym alebo rozsiahlym metabolizmom kodeínu. Výbor PRAC usúdil, že toto riziko je významné pre dojčené deti, matky ktorých majú ultrarýchly metabolizmus,
- výbor PRAC preto usúdil, že vzhľadom na dostupné údaje a v záujme zachovania priaznivého pomeru prínosu a rizika, lieky obsahujúce kodeín indikované na zmiernovanie bolesti majú byť indikované len v prípade detí starších ako 12 rokov a majú byť kontraindikované u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov podstupujúcich tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe, ako aj u žien počas dojčenia a u pacientov, o ktorých je známe, že majú ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6. Lieky obsahujúce kodeín sa okrem toho majú používať v najnižšej dávke počas čo najkratšieho obdobia.

Výbor PRAC teda dospel k záveru, že pod podmienkou schválenej indikácie, kontraindikácií, obmedzení, upozornení a iných zmien v informáciách o výrobku, pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich kodeín na zmiernovanie akútnej stredne závažnej bolesti v prípade detí starších ako 12 rokov ostáva priaznivý.

Výbor PRAC preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré sú zmeny v informáciách o výrobku uvedené v prílohe III k tomuto odporúčaniam.

2 – Podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Po preskúmaní odporúčania výboru PRAC koordinačná skupina CMDh súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Koordinačná skupina CMDh však usúdila, že sú potrebné zmeny v znení navrhnutom pre časť 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku a pre časť 3 v písomnej informácii pre používateľov na uľahčenie praktického plnenia na vnútroštátnej úrovni s ohľadom na rozsah kombinovaných výrobkov, ktorých sa postup týka.

Koordinačná skupina CMDh preto zmenila znenie týchto častí takto:

Časť 4.2 v Súhrne charakteristických vlastností lieku – Dávkovanie a spôsob podávania

Poznámka: Ďalej uvedený text sa má použiť iba pre lieky obsahujúce kodeín.

„Kodeín sa má používať v najnižšej účinnej dávke počas čo najkratšieho obdobia. Táto dávka sa môže užiť až štyrikrát denne v intervaloch najmenej 6 hodín. Maximálna denná dávka kodeínu nemá prekročiť 240 mg.“

Poznámka: Pre kombinované výrobky sa má dávkovanie preskúmať na vnútroštátnej úrovni a má byť upravené tak, aby odzrkadľovalo konkrétne požiadavky na výrobok vzhľadom na ďalšie účinné látky. Maximálna denná dávka kodeínu nemá prekročiť 240 mg.

„Dĺžka liečby sa má obmedziť na 3 dni a ak sa nedosiahne účinné zmiernenie bolesti, pacientov/opatrovateľov je potrebné poučiť, aby sa poradili s lekárom.“

„Pediatrická populácia:

Deti vo veku od 12 do 18 rokov:

Poznámka: Pre výrobky, ktoré obsahujú iba kodeín, sa má použiť ďalej uvedený text, ale musí sa preskúmať na vnútroštátnej úrovni a upraviť tak, aby odzrkadľoval konkrétne požiadavky na výrobok v súvislosti s rozsahom dávkovania. Odporúčaný približný rozsah je od 30 do 60 mg.

„Odporúčaná dávka kodeínu pre deti vo veku 12 rokov a staršie sa má [doplní sa dávkový rozsah vnútroštátne] podávať každých 6 hodín, ak je to potrebné, až do maximálnej dávky kodeínu 240 mg denne. Dávka je založená na telesnej hmotnosti (0,5-1mg/kg).“

Poznámka: Pre kombinované výrobky sa má dávkovanie preskúmať na vnútroštátnej úrovni a má byť upravené tak, aby odzrkadľovalo konkrétne požiadavky na výrobok vzhľadom na ďalšie účinné látky.

Deti mladšie ako 12 rokov:

„Kodeín sa nemá používať v prípade detí mladších ako 12 rokov veku vzhľadom na riziko opioidnej toxicity v dôsledku premenlivého a nepredvídateľného metabolizmu kodeínu na morfín (pozri časť 4.3 a 4.4).“

Časť 3 v Písomnej informácii pre používateľov - Ako <užívať> <používať> [názov lieku]

„Deti od veku 12 rokov majú užívať [má sa doplniť vnútroštátne] každých 6 hodín podľa potreby. Liek neužívajte viac ako [má sa doplniť vnútroštátne; pozri ďalej uvedenú poznámku] 24 hodín.

Poznámka: Dávkovanie sa má preskúmať na vnútroštátnej úrovni a má byť upravené tak, aby odzrkadľovalo konkrétne požiadavky na výrobok, ak je potrebné vziať do úvahy ďalšie účinné látky v kombinovaných výrobkoch. Maximálna denná dávka kodeínu nemá prekročiť 240 mg.

Liek sa nemá užívať dlhšie ako 3 dni. Ak sa bolesť nezlepší po 3 dňoch, poraďte sa s lekárom.

[Názov lieku] nemajú užívať deti mladšie ako 12 rokov veku vzhľadom na riziko závažných problémov s dýchaním“.

Koordinačná skupina CMDh tiež usúdila, že vzhľadom na vyššie uvedené obmedzenia v dávkovaní, ako aj obmedzenia použitia kodeínu pri zmiernení bolesti v prípade detí starších ako 12 rokov, niektoré povolenia na uvedenie na trh sa možno budú musieť zrušiť. Teda okrem odporúčania výboru PRAC týkajúceho sa zmeny povolenia na uvedenie na trh, koordinačná skupina CMDh tiež schválila, že ak sa povolenie na uvedenie na trh nemôže zmeniť v súlade s dohodou koordinačnej skupiny CMDh, členské štáty môžu zvážiť zrušenie takéhoto povolenia na uvedenie na trh.

Dohoda koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC z 13. júna 2013 podľa článku 107, písm. k), body (1) a (2) smernice 2001/83/ES dospela k dohode ohľadom zrušenia alebo zmeny, tak ako sa uplatňuje, v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kodeín indikované na zmiernenie bolesti v prípade detí.

Časový harmonogram na plnenie dohody je uvedený v prílohe IV.