

Priloga II

Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Kodein, imenovan tudi metilmorfin, se veže na μ -opioidne receptorje in povzroča analgezijo ter eforijo, sočasno pa tudi respiratorno depresijo, miozo in zmanjšano motiliteto želodca. Poleg njegove uporabe kot analgetika za lajšanje bolečine se uporablja tudi za simptomatsko zdravljenje kašlja in/ali prehlada.

Leta 2013¹ je odbor PRAC prejel napotitveni postopek v skladu s členom 31 za kodein, kadar se uporablja za lajšanje bolečine pri pediatrični populaciji (v nadaljnjem besedilu: otroci), zaradi pomislekov glede opioidne toksičnosti in pomanjkanja skladnih ukrepov za zmanjševanje tveganja, ki izhajajo iz v literaturi opisanih primerov smrtne ali smrtno nevarne respiratorne depresije, kadar se je kodein dajal otrokom po adenoidektomiji/tonzilektomiji zaradi obstruktivne apneje v spanju.

Ko je odbor PRAC pretehtal vse podatke, ki so bili takrat na voljo, je zaključil, da je kodein še vedno učinkovit analgetik za zdravljenje zmerne akutne bolečine, ki je ni mogoče ublažiti z drugimi analgetiki, pri otrocih, starejših od 12 let. Prav tako je sklenil, da mora biti kontraindiciran za zdravljenje sindroma obstruktivne apneje v spanju pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, ki so prestali tonzilektomijo/adenoidektomijo, in pri doječih materah ter bolnikih, ki izjemno hitro presnavljajo prek encima CYP2D6. Poleg tega je upošteval, da je lahko uporaba kodeina za lajšanje bolečine povezana z resnimi neželenimi dogodki opioidne toksičnosti zaradi spremenljive in nepredvidljive presnove kodeina v morfin, predvsem pri pediatrični populaciji, mlajši od 12 let, zato se pri tej populaciji ne sme uporabljati. Podobno njegova uporaba ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko dihanje ogroženo, vključno z otroci z nevro-muskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. V takih okoliščinah se lahko simptomi toksičnosti morfina okrepijo.

Trenutni napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki vključuje uporabo kodeina pri pediatričnih bolnikih za indikaciji kašlja in/ali prehlada, je 2. aprila 2014 sprožil nemški nacionalni zadevni organ (BfArM) zaradi veljavnosti zgornjih ukrepov za zmanjševanje tveganja tudi pri teh indikacijah.

Odbor PRAC je uvedel pregled razmerja med tveganji in koristmi kodeina pri zdravljenju kašlja in/ali prehlada pri pediatričnih bolnikih. V ta pregled so vključena vsa zdravila, ki vsebujejo kodein in so odobrena za zdravljenje kašlja in/ali prehlada pri pediatrični populaciji, vključno s posameznimi in kombiniranimi zdravili, odobrenimi v Evropski uniji.

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz različnih virov: kliničnih preskušanj, opazovalnih študij, metaanaliz, podatkov iz obdobja trženja in dodatnih podatkov iz objavljene literature glede uporabe zdravil, ki vsebujejo kodein, za zdravljenje kašlja in/ali prehlada pri otrocih. Upošteval je tudi podatke iz evropske farmakovigilančne podatkovne baze (Eudravigilance) in študije uporabe zdravil, ki je proučevala vzorce predpisovanja kodeina, ter se posvetoval z evropskimi organizacijami zdravstvenih delavcev in Pediatričnim odborom (PDCO).

Kašelj je refleksni odziv na mehansko, kemično ali vnetno draženje traheobronhialnega drevesa. Gre za fiziološko funkcijo, ki iz dihalnih poti odstranjuje obstruktivni ali dražeči material ali sviri pred škodljivimi snovmi v vdihanem zraku.

Kodein zavira refleks kašlja z neposrednim učinkom na center za kašelj v meduli. Vendar je v medicinski literaturi malo kliničnih podatkov, ki podpirajo učinkovitost kodeina pri simptomatskem

¹ Farmakovigilančni napotitveni postopek v skladu s členom 31 za kodein, ki se uporablja za obvladovanje bolečine pri pediatričnih bolnikih (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=WC0b01ac05805c516f

zdravljenju kašlja in/ali prehlada, saj trenutni dokazi ne kažejo, da bi bil ta učinkovitejši proti akutnem kašlju pri otrocih kot placebo.

Skupno so odkrili samo štiri objavljene študije, ki so proučevale uporabo zdravil, ki vsebujejo kodein, za zdravljenje kašlja pri otrocih. Dve študiji (Kelly in sod. 1963 in Jaffe in sod. 1983), ki nista vključili kontrolne skupine s placebom, sta pokazali, da učinkovitost kodeina ni bila večja kot pri drugih antitusikih, vendar pa je bila incidenca neželenih učinkov v skupini s kodeinom večja kot v primerjalni skupini. Randomizirano klinično preskušanje (Jaffe G. in sod. 1983) in epidemiološka študija (De Blasio F. in sod. 2012) nista pokazala pomembnega učinka zdravljenja s kodeinom na kašelj in/ali prehlad pri otrocih. Poleg tega je drugo randomizirano klinično preskušanje (Taylor in sod. 1993) pri otrocih s kodeinom, dekstrometorfanom kot primerjalno zdravilno učinkovino in placebom pokazalo, da kodein in dekstrometorfan nista bila pomembno boljša kot placebo pri simptomatskem zdravljenju kašlja pri otrocih, mlajših od 12 let. Leta 2012 je bila študija Taylor in sod. vključena v Cochranov pregled zdravil brez recepta za zdravljenje akutnega kašlja pri otrocih in odraslih v ambulantnem okolju; pri tem pregledu so opredelili dve dodatni randomizirani nadzorovani preskušanja, v katerih so kodein preskušali pri odraslih (Eccles in sod. 1992; Freestone C. 1997): ugotovili so, da kodein ni učinkovitejši od placeba.

Podatki o učinkovitosti so zato omejeni, saj ni novih in dobro podprtih nadzorovanih znanstvenih študij, ki bi jasno podprle korist kodeina pri odobrenih indikacijah kašlja in/ali prehlada pri pediatrični populaciji.

Kodein se v telesu pretvori v morfin prek citokroma P450 2D6 (CYP2D6), ki je encim, ki kaže genetski polimorfizem. Posamezniki se navadno razvrstijo kot osebe z upočasnjeno presnovo (PM), obsežno presnovo (EM) ali izredno hitro presnovo (UM), kar je odvisno od dejavnosti encima. Osebe z obsežno in izredno hitro presnovo so izpostavljene tveganju za toksičnost morfina, tiste z upočasnjeno presnovo pa večjemu tveganju za pomanjkanje terapevtskega učinka. Nepredvidljiva in spremenljiva presnova kodeina pri otrocih, ki jo nadzoruje polimorfizem CYP2D6, lahko pri nekaterih otrocih povzroči z morfinom povezane resne neželene dogodke, kot so težave z dihanjem ali respiratorna depresija, celo ob priporočenih odmerkih. To je zato še vedno sprejeto kot spremenljivo varnostno tveganje pri vseh pediatričnih starostnih skupinah. Pregled resnih in smrtnih primerov pri pediatričnih bolnikih na podlagi literature, globalnih farmakovigilančnih podatkovnih baz in regulativnih organov kaže, da lahko učinki kodeina na respiratorno depresijo vplivajo na pojavnost respiratornih zapletov. Tveganje opioidne toksičnosti je zaradi resnih posledic respiratorne depresije še zlasti okrepljeno pri bolnikih, ki izjemno hitro presnavljajo.

V objavljeni literaturi so odkrili skupno štirinajst primerov zastrupitve s kodeinom pri otrocih, povezanih z zdravljenjem kašlja in okužbe dihal. Pri pregledu teh primerov je bilo ugotovljeno, da so se štirje od njih končali s smrtnim izidom. Vsi preostali primeri so bili smrtno nevarni, vendar je bilo okrevanje popolno. Starost otrok je bila od 17 dni do 6 let. Analize podatkov iz podatkovne baze Eudravigilance so izpostavile skupno 50 poročil primerov, ki bi bili lahko povezani z opioidno toksičnostjo: 31 primerov pri otrocih, mlajših od 6 let (vključno s 4 smrtnimi primeri), 7 primerov pri otrocih, starejših od 6 let in mlajših od 12 let (vključno z 1 smrtnim primerom) in preostalih 12 primerov pri otrocih, starejših od 12 let in mlajših od 18 let (vključno z 1 smrtnim primerom). Na splošno je bila večina (38/50) teh primerov povezana z bolniki, mlajšimi od 12 let, od katerih jih je bilo šest smrtnih.

Odbor PRAC je kljub priznavanju, da še vedno obstajajo negotovosti glede opredelitve specifičnih pediatričnih populacij z večjim tveganjem in vpliva starosti na presnovo kodeina, menil, da so lahko novorojenčki, malčki in mlajši otroci dovezetnejši za toksičnost opioidov in posledično izpostavljeni posebnemu tveganju smrtno nevarne respiratorne depresije. Odbor PRAC je upošteval, da so encimski

sistemi, odgovorni za presnovo kodeina pri otrocih, starejših od 12 let, primerljivi z encimskimi sistemi pri odraslih.

Prav tako je izpostavil, da je kašelj, povezan z okužbami zgornjih dihal, prevladujoči vzrok kašlja pri otrocih. Veliko večino otroških okužb dihal s kašljem povzročajo virusne okužbe, ki so samoomejujoče in trajajo samo nekaj dni, medtem ko je treba pri kroničnem kašlju zdravljenje osredotočiti na osnovno bolezen^{2, 3} (Odbor za zdravila pri Ameriški akademiji za pediatrijo 1997, Ameriška akademija za pediatrijo, umaknjene ali znova potrjene publikacije AAP 2006). V takih kliničnih okoliščinah ni pričakovati, da bo uporaba kodeina ponudila kakršne koli pomembne koristi, medtem ko ima lahko ugotovljeno tveganje resne posledice. Odbor PRAC je na podlagi zgornjih navedb priporočil omejitve uporabe kodeina proti kašlju in/ali prehladu pri pediatrični populaciji. Menil je, da so otroci, mlajši od 12 let, izpostavljeni posebnemu tveganju smrtno nevarne respiratorne depresije, zato mora biti uporaba kodeina pri otrocih, mlajših od 12 let, kontraindicirana. Prav tako je menil, da njegova uporaba ni priporočljiva pri otrocih, starih od 12 do 18 let, z ogroženo respiratorno funkcijo, vključno z otroci z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi, saj lahko ta stanja poslabšajo simptome toksičnosti morfina.

Poleg tega je priporočil, da morajo zadevni ukrepi za zmanjševanje tveganja iz prejšnjega napotitvenega postopka veljati tudi za uporabo kodeina pri simptomatskem zdravljenju kašlja in/ali prehlada. To vključuje kontraindikacije pri bolnikih katere koli starosti, ki izjemno hitro presnavljajo prek encima CYP2D6, in doječe matere katere koli starosti. Glede tega je poudaril, da je treba te kontraindikacije vključiti v označevanje vseh zdravil, ki vsebujejo kodein in so odobrena za odrasle, ne glede na indikacijo. Odbor zato priporoča, da nacionalni zadevni organi v državah članicah EU uvedejo potrebne ukrepe, da bo označevanje zdravil s kodeinom, odobrenih samo za odrasle, posodobljeno s kontraindikacijami.

Odbor PRAC je prav tako menil, da je mogoče tveganje nenamernega prevelikega odmerjanja (ugotovljeni štirje primeri) zmanjšati z uporabo vsebnikov, varnih za otroke. Zato za vsa peroralna tekoča zdravila, ki vsebujejo kodein, priporoča vsebnike, varne za otroke.

Ob upoštevanju vsega zgoraj omenjenega je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo kodein in so indicirana za kašelj in/ali prehlad pri otrocih, ostaja ugodno, če se upoštevajo dogovorjene omejitve, kontraindikacije, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu, kot so navedene v Prilogi III k temu mnenju.

Splošni zaključek in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožena za zdravila, ki vsebujejo diacerein;
- odbor PRAC je pretehtal razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo kodein, za zdravljenje kašlja in/ali prehlada pri otrocih v povezavi s tveganjem opioidne toksičnosti. Mednje spadajo odgovori imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, podatki iz objavljenih literature, ki so postali na voljo po začetni odobritvi dovoljenj za promet z zdravili, in posveti med zdravstvenimi delavci ter drugimi strokovnjaki;

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.

- odbor PRAC je menil, da so dokazi, ki podpirajo učinkovitost kodeina proti kašlju ter prehladu, omejeni in da sta to navadno samoomejujoči stanji. Smernice za zdravljenje priporočajo, da zdravljenje persistentnega kroničnega kašlja pri pediatričnih bolnikih temelji na etiologiji;
- ko je odbor PRAC pregledal razpoložljive dokaze in predvsem tveganje resnih neželenih učinkov opioidne toksičnosti pri otrocih, značaj bolezenskega stanja ter poglede kliničnih strokovnjakov, je menil, da uporaba zdravil, ki vsebujejo kodein, za zdravljenje kašlja in/ali prehlada pri pediatrični populaciji ni priporočljiva;
- poleg tega je odbor PRAC presodil, da trenutni dokazi kažejo, da so otroci, mlajši od 12 let, izpostavljeni posebnemu tveganju smrtno nevarne respiratorne depresije, zato je sklenil, da je uporaba zdravil, ki vsebujejo kodein, za zdravljenje kašlja in/ali prehlada kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 12 let. Prav tako je menil, da uporaba kodeina ni priporočljiva pri otrocih, starih od 12 do 18 let, z ogroženo respiratorno funkcijo;
- skladno z omejitvami, uvedenimi med napotitvenim postopkom za kodein, ki se uporablja za lajšanje bolečine pri otrocih, je odbor PRAC sklenil, da morajo biti vsa zdravila, ki ga vsebujejo, za zdravljenje kašlja in/ali prehlada kontraindicirana pri doječih materah ter bolnikih, ki izjemno hitro presnavljajo prek encima CYP2D6,

je odbor PRAC posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kodein in se uporabljajo proti kašlju in/ali prehladu pri otrocih, še naprej ugodno, če se upoštevajo omejitve, opozorila in druge dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor PRAC je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo kodein in se uporabljajo proti kašlju in/ali prehladu pri otrocih, ki so navedena v Prilogi I, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

2 – Podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila PRAC

Potem ko je skupina CMDh pregledala priporočilo odbora PRAC, se je strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo.

Vendar je menila, da bo morda treba zaradi priporočene kontraindikacije za uporabo kodeina proti kašlju in/ali prehladu pri otrocih, mlajših od 12 let, preklicati nekatera dovoljenja za promet z zdravili. Zato je poleg priporočila odbora PRAC za spremembo dovoljenj za promet z zdravili prav tako soglašala, da lahko države članice razmislijo o razveljavitvi dovoljenja za promet z zdravilom v primeru, da dovoljenja za promet z zdravilom ni mogoče spremeniti skladno s pogoji sporazuma skupine CMDh.

Poleg tega je skupina CMDh menila, da je potrebna majhna sprememba besedila, predlaganega v poglavjih 4.2 in 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavju 2 navodila za uporabo, da se olajša praktična izvedba na nacionalni ravni, upoštevajoč razpon kombiniranih zdravil, vključenih v postopek. Kadar se v teh poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila pojavi sklic na kodein in je zdravilo kombinacija kodeina ter drugih zdravilnih učinkovin, se besedilo spremeni, tako da vključuje izmišljeno ime teh zdravil namesto imena INN „kodein“.

Poleg tega je skupina CMDh skladno z nasvetom odbora PRAC menila, da mora kontraindikacija pri doječih materah vseh starosti veljati tudi za vsa zdravila, ki vsebujejo kodein, odobrena pri odraslih, ne glede na indikacijo. Zato je treba na nacionalni ravni, z vlogo za spremembo, ki jo predložijo

zadevni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, to kontraindikacijo vključiti v označevanje zdravil, ki vsebujejo kodein in so odobrena le za odrasle.

Odbor PRAC je prav tako menil, da je mogoče tveganje nenamernega prevelikega odmerjanja (ugotovljeni štirje primeri) zmanjšati z uporabo vsebnikov, varnih za otroke. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili v peroralnih formulacijah, ki vsebujejo kodein, se morajo posvetovati z nacionalnimi zadevnimi organi v državah članicah glede veljavnosti tega ukrepa za zmanjševanje tveganja v svoji državi.

Sporazum skupine CMDh

Po proučitvi priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala z njegovimi splošnimi znanstvenimi zaključki in tudi s tem, da je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kodein, preklicati ali spremeniti, kot je primerno.

Časovni razpored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi IV.