

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de los fundamentos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

## **Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de los fundamentos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

La codeína, también denominada metilmorfina, se une a los receptores opioideos  $\mu$  y produce analgesia y euforia, así como depresión respiratoria, miosis y disminución de la motilidad gástrica. Aparte de su uso como analgésico para el alivio del dolor, se utiliza también en el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado.

En 2013<sup>1</sup>, el PRAC sometió a un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 a la codeína utilizada para el alivio del dolor en la población pediátrica (en adelante referida como «niños») debido a dudas relacionadas con la toxicidad por opiáceos y a la falta de medidas coherentes de minimización de riesgos, planteadas tras detectar en la bibliografía científica casos de muerte o depresión respiratoria potencialmente mortal cuando se administró codeína a niños después de una adenoidectomía/amigdalectomía para tratar la apnea obstructiva del sueño.

Tras estudiar todos los datos disponibles en ese momento, el PRAC llegó a la conclusión de que la codeína seguía siendo un analgésico eficaz para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años, cuando no se consigue alivio con otros analgésicos. El PRAC concluyó también que la codeína debía estar contraindicada en todos los pacientes pediátricos menores de 18 años sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, así como en madres lactantes y en pacientes que se haya comprobado que son metabolizadores ultrarrápidos de la CYP2D6. El PRAC también consideró que el uso de codeína para el alivio del dolor podía guardar relación con efectos adversos graves debidos a la toxicidad por opiáceos, ya que el metabolismo de la codeína a morfina es variable e impredecible, en especial en los niños menores de 12 años y, por tanto, no debe utilizarse la codeína en esta población. Del mismo modo, tampoco se recomendó el uso de codeína en niños con alteraciones respiratorias, incluidos aquellos que presentan trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias superiores, traumatismo múltiple o sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Los síntomas de toxicidad por morfina pueden aumentar en estos casos.

El presente procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE hace referencia al uso de la codeína en pacientes pediátricos para tratar la tos y el resfriado, tal como solicitó el 02 de abril de 2014 la autoridad nacional competente alemana (BfArM) debido a la aplicabilidad para estas indicaciones de las medidas de minimización de riesgos anteriormente mencionadas.

El PRAC inició una revisión de la relación beneficio/riesgo de la codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en pacientes pediátricos. En esta revisión se han incluido todos los medicamentos que contienen codeína aprobados para el tratamiento de la tos y el resfriado en pacientes pediátricos, incluidos los productos con codeína en monoterapia o en combinación con otros principios activos, autorizados en la Unión Europea.

El PRAC revisó todos los datos disponibles, procedentes de diferentes fuentes: ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, datos posteriores a la comercialización y otros datos publicados en la bibliografía científica sobre el uso de productos que contienen codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños. El PRAC también tuvo en cuenta los datos de la base de datos de farmacovigilancia europea (Eudravigilance) y un estudio de utilización del fármaco sobre los patrones de prescripción de codeína, y ha consultado a las organizaciones europeas de profesionales sanitarios y al Comité Pediátrico (PDCO).

---

<sup>1</sup> 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=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

La tos es una respuesta que refleja a una irritación mecánica, química o inflamatoria del árbol traqueobronquial. La tos tiene la función fisiológica de limpiar las vías respiratorias de materiales obstructivos o irritantes o bien de avisar de la presencia de sustancias nocivas en el aire inspirado.

La codeína suprime el reflejo de la tos mediante una acción directa sobre el centro de la tos situado en el bulbo raquídeo. Sin embargo existen muy pocos datos clínicos en la literatura médica que respalden la eficacia de la codeína en el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado y las pruebas actuales no indican que la codeína sea más eficaz que un placebo para el tratamiento de la tos aguda en niños.

En total, solo se han detectado cuatro estudios publicados en los que se investigaba el uso de medicamentos que contienen codeína para el tratamiento de la tos en niños. Dos estudios (Kelly et al., 1963 y Jaffe et al., 1983), que no incluyeron un grupo de control con placebo, indicaron que la codeína no era más eficaz que otros antitusivos, mientras que la incidencia de reacciones adversas en el grupo de codeína era mayor que en el grupo del comparador. Un ensayo clínico aleatorizado (Jaffe G et al., 1983) y un estudio epidemiológico (De Blasio F et al., 2012) no demostraron un efecto significativo del tratamiento con codeína en la tos y el resfriado en niños. Además, otro ensayo clínico aleatorizado (Taylor et al., 1993) en niños, con codeína, dextrometorfano como comparador activo y placebo, demostró que ni la codeína ni el dextrometorfano eran significativamente mejores que el placebo para el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado en niños menores de 12 años. En 2012, el estudio de Taylor et al. fue incluido en una revisión Cochrane de medicamentos de venta sin receta para la tos aguda en niños y adultos en tratamiento ambulatorio; esta revisión identificó además dos ensayos controlados y aleatorizados en los que se evaluó la codeína en adultos (Eccles et al., 1992; Freestone C, 1997): se observó que la codeína no era más eficaz que placebo.

Los datos sobre eficacia son, por tanto, limitados, sin estudios específicos recientes bien diseñados y controlados que respalden claramente los beneficios de la codeína para el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado en la población pediátrica.

La codeína se transforma en morfina en el organismo a través del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), una enzima que presenta polimorfismo genético. Los individuos se clasifican normalmente en metabolizadores lentos, rápidos o ultrarrápidos, dependiendo de la actividad de dicha enzima. Mientras que los metabolizadores rápidos o ultrarrápidos presentan riesgo de toxicidad por morfina, los metabolizadores lentos pueden presentar un mayor riesgo de falta de eficacia. El variable e impredecible metabolismo de la codeína en niños, regido por el polimorfismo de la CYP2D6, puede hacer que ciertos niños muestren reacciones adversas graves relacionadas con la morfina, tales como dificultad para respirar o depresión respiratoria, incluso a las dosis recomendadas. Por consiguiente, esto sigue suponiendo un riesgo variable para la seguridad en todos los grupos de edad pediátrica. Una revisión de los casos graves y mortales en pacientes pediátricos, procedentes de la bibliografía médica, las bases de datos de farmacovigilancia global y las autoridades reguladoras indican que los efectos depresores respiratorios de la codeína pueden influir sobre la aparición de complicaciones respiratorias. El riesgo de toxicidad por opiáceos es especialmente alto entre los metabolizadores ultrarrápidos, debido a las graves consecuencias de la depresión respiratoria.

En total, se han encontrado 14 notificaciones de intoxicación por codeína en niños, relacionada con el tratamiento de la tos y las infecciones respiratorias, en la bibliografía publicada. Una revisión de estos casos puso de manifiesto que en 4 de ellos el desenlace fue fatal. Los casos restantes eran potencialmente mortales, pero los pacientes se recuperaron por completo. La edad de los niños oscilaba entre los 17 días y los 6 años. Los análisis de datos de la base de datos Eudravigilance localizaron un total de 50 informes de casos que podrían guardar relación con la toxicidad por opiáceos, 31 de los cuales correspondían a niños menores de 6 años (incluidos 4 casos de muerte); 7, a niños mayores de 6 y menores de 12 años (incluido 1 caso mortal) y los 12 restantes, a niños

mayores de 12 y menores de 18 años (incluido 1 caso mortal). En conjunto, la mayoría (38/50) de los casos se registraron en pacientes menores de 12 años y 6 de ellos fueron mortales.

Aún reconociendo que subsisten las incertidumbres respecto a la identificación de poblaciones pediátricas específicas de mayor riesgo y el impacto de la edad sobre el metabolismo de la codeína, el PRAC consideró que los neonatos, los niños en edad preescolar y escolar pueden ser más vulnerables a la toxicidad por opiáceos y, en consecuencia, presentan un riesgo especial de depresión respiratoria potencialmente mortal. El PRAC tuvo en cuenta que los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de la codeína en niños mayores de 12 años pueden considerarse comparables a los de los adultos.

El PRAC también señaló que la tos asociada a infecciones de las vías respiratorias superiores es la principal causa de tos en niños. La gran mayoría de las infecciones respiratorias en la infancia con tos están causadas por virus, son autolimitadas y solo duran unos días, mientras que en el caso de la tos crónica, el tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad subyacente<sup>2,3</sup> (American Academy of Paediatrics, Committee on Drugs, 1997; American Academy of Paediatrics, AAP Publications Retired or Reaffirmed, 2006). En este contexto clínico, no cabe esperar que el uso de la codeína brinde ningún beneficio significativo, mientras que los riesgos identificados pueden presentar consecuencias graves. Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, el PRAC recomendó restricciones en el uso de codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en la población pediátrica. El PRAC consideró que los niños menores de 12 años tenían un riesgo especial de depresión respiratoria potencialmente mortal y, por tanto, declaró contraindicado el uso de codeína en los menores de 12 años. El PRAC tampoco recomendó el uso de codeína en los niños de 12 a 18 años con alteraciones respiratorias, incluidos aquellos que presentan trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias superiores, traumatismo múltiple o sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos, ya que dichos trastornos pueden empeorar los síntomas de toxicidad por morfina.

Además, el PRAC recomendó que las medidas relevantes de minimización de riesgos surgidas del arbitraje previo se aplicaran también al uso de la codeína en el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado. Esto incluye contraindicaciones en pacientes de cualquier edad si se sabe que son metabolizadores ultrarrápidos por el fenotipo de la CYP2D6, así como en madres lactantes de cualquier edad. En este sentido, el PRAC señaló que todos los productos que contienen codeína aprobados para adultos, con independencia de la indicación, deben incluir estas contraindicaciones en el etiquetado. Por tanto, el PRAC indicó a las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE que tomaran las medidas necesarias para que el etiquetado de los productos con codeína aprobados solo para adultos fuera actualizado con estas contraindicaciones.

El PRAC también consideró que el riesgo de sobredosis accidental (4 casos identificados) puede minimizarse mediante el uso de envases a prueba de niños. Por tanto, el PRAC recomendó utilizar envases a prueba de niños para todas las formulaciones orales líquidas de los medicamentos que contienen codeína.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen codeína indicados para el tratamiento de la tos y el resfriado en los niños sigue siendo positiva, sujeta a las restricciones, contraindicaciones, advertencias y otras modificaciones acordadas en la información sobre el producto, como se establece en el Anexo III del dictamen.

---

<sup>2</sup> American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 'Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children', *Pediatrics* 1997;99:918-20.

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

## **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

Considerando que:

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE como resultado de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños.
- El PRAC ha estudiado los datos disponibles sobre seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños, respecto al riesgo de toxicidad por opiáceos. Entre ellos se incluyen las respuestas de los TAC, los datos publicados en la bibliografía médica disponible desde la concesión inicial de la autorización de comercialización y las consultas a los profesionales sanitarios y a otros expertos.
- El PRAC ha observado que las pruebas que respaldan la eficacia de la codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado son limitadas y que generalmente se trata de trastornos autolimitados. Las directrices de tratamiento recomiendan tratar la tos crónica persistente en los pacientes pediátricos de acuerdo con su etiología.
- El PRAC, tras revisar las pruebas disponibles y, en particular, el riesgo de reacciones adversas graves debidas a toxicidad por opiáceos en niños, la naturaleza del trastorno y el punto de vista de los expertos clínicos, ha considerado conveniente no recomendar el uso de medicamentos que contienen codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en la población pediátrica.
- Además, el PRAC ha tenido en cuenta que las pruebas actuales señalan que los niños menores de 12 años presentan un riesgo especial de depresión respiratoria potencialmente mortal y, por tanto, ha decidido contraindicar el uso de codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños menores de 12 años. El PRAC también ha creído conveniente no recomendar el uso de codeína en niños de 12 a 18 años con función respiratoria alterada.
- El PRAC, de acuerdo con las restricciones introducidas durante el arbitraje relativo al uso de codeína para el alivio del dolor en niños, ha decidido contraindicar el uso de codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en madres lactantes, así como en pacientes en los que se haya comprobado que son metabolizadores ultrarrápidos por fenotipo de la CYP2D6.

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños continúa siendo favorable, sujeta a la inclusión de las restricciones, advertencias y otros cambios acordados en la información sobre el producto.

Por consiguiente, el PRAC recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños, referidos en el Anexo I, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

## **2 – Explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación.

Sin embargo, el PRAC consideró que, a la vista de la contraindicación recomendada del uso de codeína para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños menores de 12 años, algunas autorizaciones de comercialización podrían tener que ser revocadas. Por tanto, además de la recomendación del PRAC para modificar las autorizaciones de comercialización, el CMDh también acordó que, si una autorización de comercialización no se puede modificar conforme a los términos del acuerdo del CMDh, los Estados miembros pueden plantearse la revocación de dicha autorización de comercialización.

Además, el CMDh consideró que era necesaria una modificación menor para el texto propuesto en las secciones 4.2 y 4.6 del resumen de las características del producto (RCP) y en la sección 2 del prospecto, con el fin de facilitar la aplicación práctica a nivel nacional, teniendo en cuenta la gama de productos de combinación que se incluyen en el procedimiento. Por ello, siempre que se haga referencia a la codeína en estas secciones del RCP y el producto sea una combinación de codeína con otros principios activos, el texto ha sido modificado con el fin de incluir el nombre de fantasía de esos productos en vez de la DCI «codeína».

Además, señaló que, conforme a la recomendación del PRAC, la contraindicación en madres lactantes de cualquier edad debe aplicarse también a todos los productos que contienen codeína aprobados para pacientes adultos, independientemente de la indicación. Por lo tanto, deben estudiarse en el ámbito nacional las contraindicaciones que se han de incluir en el etiquetado de los productos que contienen codeína aprobados solo para pacientes adultos, mediante la modificación de la solicitud presentada por los respectivos titulares de la autorización de comercialización.

El PRAC también consideró que el riesgo de sobredosis accidental (4 casos identificados) puede minimizarse mediante el uso de envases a prueba de niños para todas las formulaciones orales líquidas de los medicamentos que contienen codeína. Por consiguiente, los titulares de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen codeína en formulaciones orales deben analizar con las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros la aplicabilidad de estas medidas de minimización de riesgos en su territorio.

### **Acuerdo del CMDh**

El CMDh, tras tener en cuenta la recomendación del PRAC, coincidió con sus conclusiones científicas generales y dictaminó que las autorizaciones de comercialización deben revocarse o modificarse, según corresponda.

El calendario para la aplicación del acuerdo se especifica en el Anexo IV.