

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja yksityiskohtainen selvitys
lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista**

Tieteelliset johtopäätökset ja yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Kodeiini, toiselta nimeltään metyyylimorfiini, sitoutuu μ -opioidireseptoreihin. Se lievittää kipua ja tuottaa euforiaa, mutta se aiheuttaa myös hengityslamaa, supistaa mustuaisia ja vähentää suolen liikettä. Sen lisäksi, että sitä käytetään kipulääkkeenä kivunlievitykseen, sitä käytetään myös yskän ja/tai nuhan oireenmukaiseen hoitoon.

Vuonna 2013 PRAC toteutti 31 artiklan mukaisen menettelyn kodeiinista¹, kun sitä käytettiin pediatrien potilaiden (jäljempänä lasten) kivunlievityksessä. Menettely aloitettiin opioidien myrkyllisyyteen ja yhdenmukaisten riskinminimointitoimien puutteeseen liittyneiden huolenaiheiden vuoksi: kirjallisuudessa oli kuvattu kuolemaan johtaneita tai hengenvaarallisia hengityslamatapauksia, kun kodeiinia oli annettu lapsille obstruktiivisen uniapnean vuoksi tehdyn kitarisa-/nielurisaleikkauksen jälkeen.

Arvioituaan kaikki tuolloin saatavilla olleet tiedot PRAC katsoi, että kodeiini oli edelleen tehokas kipulääke akuutin kohtalaisen kivun hoidossa yli 12-vuotiailla lapsilla, kun muiden kipulääkkeiden ei katsota tehoavan. Lisäksi PRAC katsoi, että kodeiini olisi määrättävä vasta-aiheiseksi alle 18-vuotiaille lapsille, joille tehdään kitarisa-/nielurisaleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän vuoksi, sekä imettäville naisille ja potilaille, joilla tiedetään CYP2D6:n metaboloituvan erittäin nopeasti. PRAC myös totesi, että kodeiinin käyttöön kivunlievityksessä voi liittyä vakavia opioidimyrkytyksestä johtuvia haittatapahtumia, koska kodeiinin metaboloituminen morfiiniksi etenkin alle 12-vuotiailla lapsilla on vaihtelevaa eikä sitä voi ennakoida. Tämän vuoksi kodeiinia ei tule käyttää tässä potilasryhmässä. Kodeiinia ei myöskään suositeltu käytettäväksi lapsilla, joiden hengitys on vaikeutunut, eikä lapsilla, joilla on neuromuskulaarisia häiriöitä, vakavia sydämeen tai hengityselimiin liittyviä sairauksia, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioita, useita vammoja tai joille on tehty laajoja kirurgisia toimenpiteitä. Morfiinimyrkytyksen oireet saattavat lisääntyä näissä tapauksissa.

Tämä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen lausunto koskee kodeiinin käyttöä lapsipotilailla käyttöaiheissa yskä ja/tai nuha. Menettely aloitettiin 2. huhtikuuta 2014, kun Saksan toimivaltainen viranomais (BfArM) pyysi, että edellä mainittuja riskinminimointitoimia sovellettaisiin myös näihin käyttöaiheisiin.

PRAC aloitti kodeiinin hyöty-riskisuhteen arvioinnin lapsipotilaiden yskän ja/tai nuhan hoidossa. Tähän arviointiin sisältyvät kaikki kodeiinia sisältävät lääkevalmisteet, jotka on hyväksytty lapsipotilaiden yskän ja/tai nuhan hoitoon (niin yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävät kuin yhdistelmävalmisteetkin) ja joilla on myyntilupa Euroopan unionissa.

PRAC arvioi kaikki eri lähteistä – kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista, meta-analyyseistä, markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista ja muusta julkaistusta kirjallisuudesta – saatavissa olevat tiedot kodeiinia sisältävien valmisteiden käytöstä lasten yskän ja/tai nuhan hoidossa. PRAC arvioi myös Euroopan lääkevalvontatietokannassa (EudraVigilancen) olevat tiedot sekä lääkkeidenkäyttötutkimuksen, jossa tarkasteltiin kodeiinin määräämiskäytäntöjä, ja kuuli Euroopan terveydenhuollon ammattilaisten järjestöjä ja lastenlääkekomiteaa.

Yskä on refleksinomainen reaktio hengityselinten mekaaniseen, kemialliseen tai tulehdukselliseen ärsytykseen. Yskä on normaali reaktio, joka puhdistaa hengitystiet tukkeuttavasta tai ärsyttävästä materiaalista tai varoittaa sisäänhengitetystä ilmassa olevista haitallisista aineista.

Kodeiini lamaa yskänrefleksiä vaikuttamalla suoraan ydinjatkoksessa sijaitsevaan yskäkeskukseen. Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on kuitenkin vain vähän kliinisiä tietoja, jotka tukevat kodeiinin

¹ 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

tehoa yskän ja/tai nuhan oireenmukaisessa hoidossa; tämänhetkisen näytön mukaan kodeiini ei näytä olevan tehokkaampi kuin lumelääke lasten akuutin yskän hoidossa.

Kaiken kaikkiaan löydettiin vain neljä julkaistua tutkimusta, joissa oli tutkittu kodeiinia sisältävien lääkkeiden käyttöä lasten yskän hoidossa. Kahdessa tutkimuksessa (Kelly ja muut, 1963, sekä Jaffe ja muut, 1983), joissa ei ollut lumelääkevertailuryhmää, todettiin, ettei kodeiini ollut muita yskänlääkkeitä tehokkaampi ja että kodeiiniryhmässä esiintyi enemmän haittavaikutuksia kuin vertailuryhmässä. Satunnaistettu kliininen tutkimus (Jaffe G. ja muut, 1983) ja epidemiologinen tutkimus (De Blasio F. ja muut, 2012) eivät osoittaneet, että kodeinihoito olisi vaikuttanut merkittävästi lasten yskään ja/tai nuhaan. Lisäksi toinen satunnaistettu kliininen tutkimus (Taylor ja muut, 1993), jossa lapsille annettiin kodeiinia ja jossa aktiivisena verrokkina oli dekstrometorfaani ja jossa oli myös lumelääkeryhmä, osoitti, etteivät sen paremmin kodeiini kuin dekstrometorfaani olleet merkittävästi lumelääkettä parempia alle 12-vuotiaiden lasten yskän oireenmukaisessa hoidossa. Vuonna 2012 Taylorin ja muiden tutkimus sisällytettiin Cochrane-katsaukseen, jossa käsiteltiin lasten ja aikuisten akuutin yskän hoitoon tarkoitettuja avohoidossa käytettyjä ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä tai itsehoitolääkkeitä. Tässä katsauksessa löydettiin myös kaksi muuta satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa kodeiinia tutkittiin aikuisilla (Eccles ja muut, 1992; Freestone C., 1997). Näissä tutkimuksissa havaittiin, ettei kodeiini ollut lumelääkettä tehokkaampaa.

Näin ollen tietoja tehosta on vähän, eikä sellaisia uusia ja vakuuttavia kontrolloituja tieteellisiä tutkimuksia ole, jotka selvästi puoltaisivat kodeiinin hyötyä hyväksytyissä käyttöaiheissa lapsipotilaiden yskän ja/tai nuhan hoidossa.

Sytokromi P450 2D6 (CYP2D6), entsyymi, joka on geneettisesti monimuotoinen, muuttaa kodeiinin elimistössä morfiiniksi. Ihmiset luokitellaan yleensä hitaiksi, nopeiksi tai ultranopeiksi metaboloijiksi entsyymin aktiivisuuden mukaan. Kun nopeilla tai ultranopeilla metaboloijilla on morfiinimyrkytyksen riski, hitailla metaboloijilla voi olla puutteellisen tehon suurentunut riski. CYP2D6:n monimuotoisuudesta johtuva kodeiinin vaihteleva ja ennalta arvaamaton metabolia lapsilla saattaa johtaa siihen, että joillekin lapsille kehittyy vakavia morfiiniin liittyviä haittatapahtumia, kuten hengitysvaikeuksia tai hengityslamaa, jopa suositelluilla annoksilla. Siksi tämä on edelleen muuttuva turvallisuusriski kaikissa lapsipotilaiden ikäryhmissä. Kun arvioitiin lapsipotilailla esiintyneet vakavat ja kuolemaan johtaneet tapaukset, joita koskevat tiedot oli koottu kirjallisuudesta, maailmanlaajuisista lääkevalvontatietokannoista ja sääntelyviranomaisilta, vaikuttaa siltä, että kodeiinin hengitystä lamaavat vaikutukset voivat liittyä hengitykseen liittyvien komplikaatioiden esiintymiseen. Opioidimyrkytyksen riski on erityisen korostunut ultranopeilla metaboloijilla hengityslamaan liittyvien vakavien seurausten vuoksi.

Julkaistusta kirjallisuudesta löydettiin yhteensä 14 raporttia lasten kodeiinimyrkytyksistä, jotka liittyivät yskän ja hengitystieinfektion hoitoon. Näiden tapausten arvioinnissa todettiin, että neljä tapausta oli johtanut kuolemaan. Muut tapaukset olivat kaikki hengenvaarallisia, mutta potilaat kuitenkin toipuivat täysin. Lasten ikä vaihteli 17 päivästä kuuteen vuoteen. EudraVigilance-tietokannan tietojen analyysissa löydettiin yhteensä 50 tapausselostusta, jotka saattavat liittyä opiaattimyrkytykseen. Näistä 31 tapausta koski alle 6-vuotiaita (neljä kuolemantapausta), seitsemän tapausta liittyi yli 6-vuotiaisiin mutta alle 12-vuotiaisiin (yksi kuolemantapausta), ja loput 12 tapausta koskivat yli 12-vuotiaita mutta alle 18-vuotiaita (yksi kuolemantapausta) lapsia. Valtaosa (38/50) tapauksista koski siis alle 12-vuotiaita lapsia, ja kuolemantapauksia oli yhteensä kuusi.

Vaikka on tiettyjä epäselvyyksiä, jotka liittyvät sen lapsipotilasryhmän tunnistamiseen, jolla on suurentunut riski, ja siihen, miten ikä vaikuttaa kodeiinin metaboliaan, PRAC katsoi, että vastasyntyneet, taaperoikäiset ja pienet lapset voivat olla muita alttiimpia opioidimyrkytykselle ja että erityisesti heillä on hengenvaarallisen hengityslaman riski. PRAC otti huomioon, että kodeiinin

metaboliasta vastaavia entsyymijärjestelmiä voidaan pitää yli 12-vuotiailla lapsilla samankaltaisina kuin aikuisilla.

Lisäksi PRAC totesi, että ylähengitystieinfektioihin liittyvä yskä on tärkein yskän syy lapsilla. Suurin osa lasten hengitystieinfektioista, joihin liittyy yskä, on virusinfektioita, jotka paranevat itsestään ja kestävät vain muutaman päivän, kun taas kroonisen yskän hoito on kohdistettava perussairauteen^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). Tällaisessa kliinisessä tilanteessa kodeiinin käytöstä ei katsota olevan merkittävää hyötyä, mutta todettujen riskien seuraukset voivat olla vakavat. Edellä esitetyn perusteella PRAC suositteli rajoituksia kodeiinin käyttöön lasten yskän ja/tai nuhan hoidossa. PRAC katsoi, että alle 12-vuotiailla lapsilla on erityinen riski saada hengenvaarallinen hengityslama, minkä vuoksi PRAC määritteli kodeiinin käytön vasta-aiheiseksi alle 12-vuotiailla lapsilla. Lisäksi PRAC totesi, että kodeiinia ei suositella 12–18-vuotiaille lapsille, joiden hengitystoiminnot saattavat olla vaikeutuneet (esimerkiksi lapset, joilla on neuromuskulaarisia häiriöitä ja vakavia sydän- tai hengityselinsairauksia sekä ylähengitysteiden ja keuhkojen infektioita tai useita vammoja tai joille on tehty laajoja kirurgisia toimenpiteitä), koska nämä sairaudet saattavat pahentaa morfiinimyrkytyksen oireita.

PRAC suositteli myös, että edellisestä menettelystä¹ peräisin olevia oleellisia riskinminimointitoimia tulisi soveltaa myös kodeiinin käyttöön yskän ja/tai nuhan oireenmukaisessa hoidossa. Kodeiinin käyttö määritettiin vasta-aiheiseksi myös kaikenikäisille potilaille, joiden tiedetään olevan CYP2D6:n ultranopeita metaboloijia ja kaikenikäisille naisille, jotka imettävät. Tältä osin PRAC totesi, että nämä vasta-aiheet on merkittävä kaikkien aikuisille hyväksyttyjen kodeiinia sisältävien valmisteiden tuotetietoihin käyttöaiheesta riippumatta. PRAC ehdottaa, että EU:n jäsenvaltioiden kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ryhtyvät tarvittaviin toimiin, jotta nämä vasta-aiheet lisättäisiin aikuisille hyväksyttyjen kodeiinivalmisteiden valmistetietoihin.

PRAC myös katsoi, että tahattoman yliannostuksen riski (neljä tapausta tunnistettu) voidaan minimoida käyttämällä lapsiturvallisista pakkauksista. Siksi PRAC suosittelee, että kaikkien kodeiinia sisältävien suun kautta otettavien nestemäisten lääkevalmisteiden pakkausten on oltava lapsiturvallisista.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden, jotka on tarkoitettu lasten yskän ja/tai nuhan hoitoon, hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, jotka koskevat rajoituksia, vasta-aiheita, varoituksia ja muita muutoksia. Ne on esitetty tämän lausunnon liitteessä III.

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski lasten yskän ja/tai nuhan hoitoon tarkoitettuja kodeiinia sisältäviä lääkevalmisteita. Menettelyn perusteena olivat lääketurvatoiminnasta saadut tiedot.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot lasten yskän ja/tai nuhan hoitoon tarkoitettujen kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta opioidimyrkytyksen riskiin nähden. Näihin tietoihin sisältyivät myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset ja

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.

ensimmäisten myyntilupien myöntämisen jälkeen saataville tulleet julkaistut kirjallisuustiedot. Lisäksi PRAC kuuli terveydenhuollon ammattilaisia ja muita asiantuntijoita.

- PRAC katsoi, että kodeiinin tehoa yskän ja nuhan hoidossa tukevaa näyttöä on vähän ja että nämä sairaudet paranevat yleensä itsestään. Hoito-ohjeissa suositellaan, että lasten pysyvää kroonista yskää hoidetaan etiologian perusteella.
- Arvioituaan saatavilla olevan näytön ja etenkin vakavien opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten riskin lapsilla, sairauden luonteen ja kliinisten asiantuntijoiden näkemykset PRAC totesi, ettei kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä suositella lasten yskän ja/tai nuhan hoitoon.
- Lisäksi PRAC katsoi, että tämänhetkisen näytön perusteella alle 12-vuotiailla lapsilla on erityinen hengenvaarallisen hengityslaman kehittymisen riski. Tämän vuoksi PRAC katsoi, että kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttö alle 12-vuotiaiden lasten yskän ja/tai nuhan hoidossa on vasta-aiheista. PRAC totesi myös, ettei kodeiinin käyttöä suositella 12–18-vuotiaille lapsille, joiden hengitystoiminnot ovat vaikeutuneet.
- Lisäksi PRAC katsoi, että kaikki yskän ja/tai nuhan hoitoon tarkoitetut kodeiinia sisältävät lääkevalmisteet on määritettävä vasta-aiheiksi imettäville naisille sekä potilaille, joiden tiedetään olevan CYP2D6:n ultranopeita metaboloijia.

PRAC päätti, että lasten yskän ja/tai nuhan hoitoon tarkoitettujen kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan tuotetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset.

PRAC suositteli, että liitteen I mukaisten lasten yskän ja/tai nuhan hoitoon tarkoitettujen kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty PRACin suosituksen liitteessä III.

2 – Yksityiskohtainen selvitys PRACin suositukseen liittyvistä eroista

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Kodeiinin käytön määrittämistä vasta-aiheiseksi alle 12-vuotiaiden lasten yskän ja/tai nuhan hoidossa koskevasta suosituksesta CMDh kuitenkin totesi, että silloin joitakin myyntilupia täytyy kenties peruuttaa. PRACin myyntilupien muuttamista koskevan suosituksen lisäksi CMDh myös katsoi, että jos myyntilupaa ei voida muuttaa CMDh:n sopimuksessa esitettyjen ehtojen mukaisesti, jäsenvaltiot voivat harkita kyseisen myyntiluvan peruuttamista.

CMDh katsoi kuitenkin, että valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2 ja 4.6 sekä pakkausselosteen kohtaan 2 ehdotettuja sanamuotoja on muutettava, jotta käytännön toteuttaminen kansallisella tasolla olisi helpompaa, kun otetaan huomioon, että menettelyyn sisältyi joukko yhdistelmävalmisteita. Tämä tarkoittaa sitä, että kun näissä valmisteyhteenvedon kohdissa viitataan kodeiiniin ja kun valmiste on kodeiinin ja muiden vaikuttavien aineiden yhdistelmä, sanamuotoa muutetaan siten, että kansainvälisen yleisnimen "kodeiini" sijasta kohdissa käytetään näiden valmisteiden kauppanimeä.

Lisäksi CMDh totesi PRACin neuvon mukaisesti, että kaikenikäisiä imettäviä naisia koskevaa vasta-aihetta on sovellettava kaikkiin aikuisille hyväksyttyihin kodeiinia sisältäviin valmisteisiin käyttöaiheesta riippumatta. Siksi kansallisella tasolla on syytä harkita, lisätäänkö tämä käyttöaihe vain

aikuisille hyväksytyjen kodeiinivalmisteiden tuotetietoihin vastaavien myyntiluvan haltijoiden toimittamien muutoshakemusten kautta.

CMDh myös katsoi, että tahattoman yliannostuksen riski (neljä tapausta tunnistettu) voidaan minimoida pakkaamalla kaikki suun kautta otettavat nestemäiset kodeiinia sisältävät lääkevalmisteet lapsiturvallisiin pakkauksiin. Suun kautta otettavien kodeiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on keskusteltava jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa tämän minimointitoimenpiteen sovellettavuudesta omalla alueellaan.

CMDh:n sopimus

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset tieteelliset johtopäätökset ja katsoo, että lääkevalmisteiden myyntiluvat on peruutettava tai niitä on muutettava sen mukaan, kumpi on tarpeen.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on liitteessä IV.