

Annexe II

**Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques
justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC**

Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

La codéine, également appelée méthylmorphine, se lie aux récepteurs opioïdes μ pour produire une analgésie et une euphorie, ainsi qu'une dépression respiratoire, un myosis et une réduction de la motilité gastrique. Outre son utilisation en tant qu'analgésique pour soulager la douleur, elle est également utilisée dans le traitement symptomatique de la toux et/ou du rhume.

La codéine a fait l'objet d'une saisine formée au titre de l'article 31 déferée au PRAC en 2013¹, lorsqu'elle est utilisée pour soulager la douleur dans la population pédiatrique (désignée ci-après par le terme «enfants»), en raison de préoccupations concernant la toxicité opioïde et l'absence de mesures de minimisation des risques pertinentes, soulevées à la suite de cas décrits dans la littérature de dépression respiratoire fatale ou menaçant le pronostic vital lorsque la codéine a été administrée à des enfants après une adénoïdectomie/amygdalectomie pour traiter l'apnée obstructive du sommeil.

Après examen de toutes les données disponibles à ce stade, le PRAC a conclu que la codéine demeurerait un analgésique efficace pour le traitement de la douleur aiguë modérée chez les enfants âgés de plus de 12 ans, qui ne peut être soulagée par d'autres analgésiques. Le PRAC a en outre conclu que la codéine doit être contre-indiquée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans qui subissent une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour le syndrome d'apnée obstructive du sommeil ainsi que chez les femmes qui allaitent et chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6. Le PRAC a également estimé que l'utilisation de la codéine pour soulager la douleur pouvait être associée à des événements indésirables graves de toxicité opioïde liée à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine, en particulier dans la population pédiatrique de moins de 18 ans, et que la codéine ne doit donc pas être utilisée dans cette population. De même, il a été recommandé de ne pas utiliser la codéine chez les enfants dont la fonction respiratoire peut être altérée, notamment les enfants souffrant de troubles neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou soumis à des procédures chirurgicales longues. Il n'est pas exclu que les symptômes de toxicité de la morphine puissent être accrus dans ces situations.

La présente saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, concernant l'utilisation de la codéine chez les patients pédiatriques dans le traitement de la toux et/ou du rhume, a été formée le 2 avril 2014 par l'autorité allemande compétente (BfArM) du fait de l'applicabilité des mesures de minimisation des risques susmentionnées également à ces indications.

Le PRAC a lancé un examen du rapport bénéfice/risque de la codéine dans le traitement de la toux et/ou du rhume chez les patients pédiatriques. Tous les médicaments contenant de la codéine approuvés pour le traitement de la toux et/ou du rhume dans la population pédiatrique, y compris les produits à composant unique et les produits combinés autorisés dans l'Union européenne, sont inclus dans cet examen.

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles provenant de différentes sources: des essais cliniques, des études observationnelles, des méta-analyses, des données post-commercialisation et des données de la littérature publiées par la suite sur l'utilisation de produits contenant de la codéine chez les enfants dans le traitement de la toux et/ou du rhume. Le PRAC a également pris en considération les données issues de la base de données européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance), d'une étude d'utilisation du médicament sur les pratiques de prescription de la codéine et a mené une consultation avec les organisations européennes de professionnels de santé et avec le comité pédiatrique (PDCO).

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

La toux est un réflexe en réponse à une irritation d'origine mécanique, chimique ou inflammatoire de l'arbre trachéo-bronchique. La toux est une fonction physiologique pour dégager les voies respiratoires de toute particule obstructive ou irritante ou pour avertir de substances nocives dans l'air inspiré.

La codéine inhibe le réflexe de toux par un effet direct sur le centre de la toux situé dans le bulbe rachidien. Cependant, il existe peu de données cliniques dans la littérature médicale étayant l'efficacité de la codéine dans le traitement symptomatique de la toux et/ou du rhume car les preuves actuelles ne montrent pas que la codéine est plus efficace qu'un placebo pour traiter la toux aiguë chez les enfants.

Globalement, seules quatre études publiées portant sur l'utilisation de médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux chez les enfants ont pu être identifiées. Deux études (Kelly et al, 1963 et Jaffe et al, 1983), qui ne comprenaient pas de groupe témoin placebo, ont suggéré que l'efficacité de la codéine n'était pas supérieure à celle des autres antitussifs mais que l'incidence d'effets indésirables dans le groupe traité par la codéine était supérieure dans le groupe de comparaison. Un essai clinique randomisé (Jaffe G et al, 1983) et une étude épidémiologique (De Blasio F et al, 2012) n'ont pas montré d'effet significatif du traitement par la codéine sur la toux et/ou le rhume chez les enfants. De plus, un autre essai clinique randomisé (Taylor et al, 1993) chez des enfants traités par la codéine, avec le dextrométhorphanne comme comparateur actif et un groupe placebo, a montré que ni la codéine ni le dextrométhorphanne n'était plus efficace que le placebo pour le traitement symptomatique de la toux chez les enfants âgés de moins de 12 ans. En 2012, l'étude de Taylor et al a été incluse dans une revue de Cochrane sur les médicaments non soumis à prescription/en vente libre pour la toux aiguë chez les enfants et les adultes en situation ambulatoire; cette revue a identifié d'autre part deux essais contrôlés randomisés dans lesquels la codéine a été testées chez des adultes (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): la codéine ne s'est pas avérée plus efficace que le placebo.

Les données d'efficacité sont donc limitées, aucune étude scientifique contrôlée récente bien établie n'étayant clairement le bénéfice de la codéine dans les indications approuvées pour le traitement de la toux et/ou du rhume dans la population pédiatrique.

La codéine est convertie en morphine dans l'organisme par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), une enzyme qui présente un polymorphisme génétique. Les personnes sont normalement classées comme étant des métaboliseurs lents (ML), rapides (MR) ou ultrarapides (MUR), selon l'activité de l'enzyme. Alors que les MR ou les MUR présentent un risque de toxicité liée à la morphine, les ML peuvent présenter une absence d'effet thérapeutique. Le métabolisme variable et imprévisible de la codéine chez les enfants, gouverné par le polymorphisme du CYP2D6, peut conduire chez certains enfants à des événements indésirables graves liés à la morphine, tels que des difficultés respiratoires ou une dépression respiratoire même aux doses recommandées. Par conséquent, cela constitue toujours un risque pour la sécurité variable entre tous les groupes d'âge de la population pédiatrique. Un examen des cas graves et mortels chez les patients pédiatriques relevés dans la littérature, dans les bases de données globales de pharmacovigilance et auprès des autorités réglementaires suggère que les effets dépressifs de la codéine sur la respiration peuvent influencer l'apparition de complications respiratoires. Le risque de toxicité opioïde est particulièrement prononcé chez les MUR en raison de ses conséquences graves de dépression respiratoire.

Au total, quatorze cas d'intoxication à la codéine chez des enfants, associés au traitement de la toux et d'infections respiratoires ont été identifiés dans les publications de la littérature. Un examen de ces cas a indiqué que quatre cas ont eu une issue fatale. Les autres cas ont tous engagé le pronostic vital du patient mais ont conduit à un rétablissement complet. L'âge des enfants était compris entre 17 jours et 6 ans. Les analyses des données issues de la base de données Eudravigilance ont identifié au total 50 rapports de cas qui pourraient être liés à une toxicité des opiacés dont 31 cas concernaient des enfants

de moins de 6 ans (y compris 4 cas mortels), 7 cas concernaient des enfants de plus de 6 ans et de moins de 12 ans (y compris 1 cas mortel) et les 12 cas restants concernaient des enfants de plus de 12 ans et de moins de 18 ans (y compris 1 cas mortel). Globalement, la majorité (38/50) des cas concernait des patients âgés de moins de 12 ans et 6 cas ont été mortels.

Tout en reconnaissant qu'il demeure des incertitudes concernant l'identification des populations pédiatriques particulières qui présentent un risque supérieur et l'impact de l'âge sur le métabolisme de la codéine, le PRAC a estimé que les nouveau-nés, les enfants en bas âge et les jeunes enfants peuvent être plus vulnérables à la toxicité opioïde et donc présenter un risque particulier de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital. Le PRAC a pris en compte le fait que les systèmes enzymatiques responsables du métabolisme de la codéine chez les enfants de plus de 12 ans peuvent être considérés comme comparables à ceux des adultes.

Le PRAC a également noté que la toux associée à une infection des voies respiratoires hautes est la principale cause de toux chez les enfants. La large majorité des infections respiratoires infantiles avec toux est causée par des infections virales, qui sont spontanément résolutive et ne durent que quelques jours tandis que dans le cas de la toux chronique, le traitement doit viser la maladie sous-jacente^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). Dans de telles situations cliniques, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation de la codéine apporte un avantage important, alors que les risques identifiés peuvent avoir des conséquences graves. Sur la base des éléments ci-dessus, le PRAC a recommandé la restriction de l'utilisation de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume dans la population pédiatrique. Le PRAC a estimé que les enfants de moins de 12 ans présentent un risque particulier de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital et a, par conséquent, contre-indiqué l'utilisation de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans. Le PRAC a en outre estimé que, chez les enfants âgés de 12 à 18 ans chez lesquels la fonction respiratoire peut être altérée, notamment les enfants souffrant de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou soumis à des procédures chirurgicales longues, la codéine n'est pas recommandée car ces affections peuvent aggraver les symptômes de toxicité morphinique.

De plus, le PRAC a également recommandé que les mesures pertinentes de minimisation des risques de la précédente saisine soient appliquées aussi à l'utilisation de la codéine dans le traitement symptomatique de la toux et/ou du rhume. Cette recommandation comprenait la contre-indication chez les patients de tout âge connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 et chez les femmes de tous âges qui allaitent. À cet égard, le PRAC a noté que l'étiquette de tous les produits contenant de la codéine approuvés chez l'adulte, quelle que soit l'indication, doivent contenir ces contre-indications. Par conséquent, le PRAC suggère que les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE prennent les mesures nécessaires pour que l'étiquette des produits contenant de la codéine approuvés uniquement chez l'adulte soit mise à jour pour inclure les contre-indications.

Le PRAC a également estimé que le risque de surdosage accidentel (quatre cas identifiés) pouvait être minimisé en utilisant un emballage extérieur avec sécurité enfant. De ce fait, le PRAC recommande un emballage extérieur avec sécurité enfant pour tous les médicaments oraux liquides contenant de la codéine.

Ayant noté tout ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine indiqués dans le traitement de la toux et/ou du rhume chez les enfants

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.

demeure favorable, sous réserve de restrictions approuvées, de contre-indications, d'avertissements et d'autres modifications des informations sur le produit définies à l'annexe III de l'avis.

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- Le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de la codéine, pour le traitement de la toux et/ou du rhume chez les enfants.
- Le PRAC a pris en considération les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume chez les enfants en ce qui concerne le risque de toxicité opioïde. Celles-ci comprenaient les réponses du TAMM et les données de la littérature publiées devenues disponibles depuis l'octroi initial des autorisations de mise sur le marché et la consultation de professionnels de santé et d'autres experts.
- Le PRAC a estimé qu'il y a peu de preuves étayant l'efficacité de la codéine pour le traitement de la toux et du rhume et que ce sont généralement des affections spontanément résolutive. Les recommandations de traitement conseillent de traiter la toux chronique persistante chez les patients pédiatriques en fonction de l'étiologie.
- Le PRAC, ayant examiné les éléments de preuve disponibles et en particulier le risque d'effets indésirables graves de toxicité opioïde chez les enfants, la nature de l'affection et les opinions des experts cliniques, a estimé que l'utilisation de médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume dans la population pédiatrique n'est pas recommandée.
- De plus, le PRAC a estimé que les preuves actuelles suggèrent que les enfants de moins de 12 ans présentent un risque particulier de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il a conclu que l'utilisation de médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans. Le PRAC a en outre estimé que, chez les enfants âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée, l'utilisation de la codéine n'est pas recommandée.
- Le PRAC, conformément aux restrictions introduites au cours de la saisine relative à la codéine pour soulager la douleur chez les enfants, a conclu en outre que tous les médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume doivent être contre-indiqués chez les femmes qui allaitent, ainsi que chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

En conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume chez les enfants demeure favorable, sous réserve de l'inclusion de restrictions, de mises en garde et d'autres modifications apportées aux informations sur le produit.

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume

chez les enfants, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III de la recommandation du PRAC.

2 - Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation.

Cependant, le CMD(h) a estimé que, compte tenu de la recommandation de contre-indication de l'utilisation de la codéine pour le traitement de la toux et/ou du rhume chez les enfants de moins de 12 ans, il est possible que certaines autorisations de mise sur le marché doivent être supprimées. Par conséquent, en complément de la recommandation du PRAC de modifier les autorisations de mise sur le marché, le CMD(h) a également convenu que, si une autorisation de mise sur le marché ne peut pas être modifiée conformément aux termes de l'accord du CMD(h), les États membres peuvent envisager la suppression de cette autorisation de mise sur le marché.

De plus, le CMD(h) a considéré qu'une modification mineure était nécessaire concernant la formulation proposée dans les rubriques 4.2 et 4.6 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la rubrique 2 de la notice, afin de faciliter la mise en œuvre pratique au niveau national, en tenant compte de toutes les associations de produits dans la procédure. Par conséquent, chaque fois qu'il est fait référence à la codéine dans ces rubriques du RCP et que le produit est une association de codéine et d'autres principes actifs, la formulation est modifiée pour inclure le nom de fantaisie de ces produits au lieu de la dénomination commune internationale (DCI) «codéine».

Par ailleurs, le CMD(h) a noté, comme le recommande le PRAC, que la contre-indication chez les femmes de tous âges qui allaitent doit également s'appliquer à tous les produits contenant de la codéine approuvés pour l'adulte et quelle que soit l'indication. Par conséquent, il faut envisager au niveau national d'inclure cette contre-indication dans l'étiquetage des produits contenant de la codéine approuvés uniquement chez l'adulte via une demande de modification soumise par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché respectifs.

Le CMD(h) a également estimé que le risque de surdosage accidentel (quatre cas identifiés) pouvait être minimisé en utilisant un emballage extérieur avec sécurité enfant pour tous les médicaments liquides contenant de la codéine. Par conséquent, les titulaires d'autorisations de mises sur le marché de médicaments contenant de la codéine sous forme de formulations orales doivent discuter avec les autorités nationales compétentes des États membres de l'applicabilité de cette mesure de minimisation sur leur territoire.

Accord du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC, souscrit aux conclusions scientifiques générales du PRAC et a convenu que la ou les autorisations de mise sur le marché doivent être retirées ou modifiées, le cas échéant.

Le calendrier de la mise en œuvre de l'accord est défini dans l'annexe IV.