

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de retrait ou de modification des termes
des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des
différences par rapport à la recommandation du PRAC**

Conclusions scientifiques

Le CMDh a considéré la recommandation du PRAC ci-dessous datée du 13 juin 2013 concernant les médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs chez les enfants.

1. Recommandation du PRAC

Les médicaments contenant de la codéine sont autorisés au niveau national en Europe et sont indiqués dans la gestion des douleurs chez les adultes et les enfants. Ils sont couramment utilisés en association avec d'autres analgésiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les analgésiques non opiacés. Les propriétés analgésiques de la codéine s'expliquent par sa conversion en morphine par l'enzyme CYP2D6 du cytochrome P450 et la toxicité de la codéine est principalement due à ses effets opioïdes. Il a été établi que l'enzyme CYP2D6 se caractérise par un important polymorphisme, et les personnes sont normalement classées comme étant des métaboliseurs lents (ML), rapides (MR) ou ultra rapides (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 un risque accru d'inefficacité.

Un certain nombre de cas de toxicité opioïde chez les enfants traités par de la codéine ont été décrits dans la littérature, certains avec une issue fatale. Ces enfants ont subi une amygdalotomie pour traiter l'apnée obstructive du sommeil et ont présenté une dépression respiratoire suite à l'utilisation de codéine en tant qu'analgésique à la dose thérapeutique. De plus, une étude de cas publiée a décrit une dépression respiratoire ayant entraîné la mort chez un nouveau-né allaité dont la mère était un métaboliseur ultra rapide du CYP2D6. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la question lors de sa réunion de septembre 2012 et a exprimé des inquiétudes concernant la toxicité opioïde associée à l'utilisation de la codéine en tant qu'analgésique dans la population pédiatrique. Une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE a par conséquent été déposée, pour examiner le rapport bénéfice/risque de la codéine dans la gestion des douleurs chez les enfants.

Après examen de la totalité des données disponibles sur l'efficacité et la sécurité des médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs chez les enfants, y compris les réponses soumises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM), le PRAC a noté que les informations sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolisme de la codéine chez les enfants sont plus limitées que celles disponibles pour les adultes. Les données disponibles suggèrent que la maturité du système rénal et les enzymes métabolisant les médicaments, le poids corporel ou la composition et l'ontogenèse des enzymes impliquée dans le métabolisme et la pharmacologie de la codéine peuvent être déterminants pour son effet analgésique ou toxique et conduisent par conséquent à des différences pharmacocinétiques chez les enfants par comparaison avec les adultes et entre des groupes d'enfants d'âge différents (nouveau-nés, nourrissons).

En ce qui concerne l'efficacité, après examen des données d'efficacité disponibles, le PRAC a estimé que le profil analgésique de la codéine n'est pas supérieur à celui d'autres analgésiques, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les analgésiques non opiacés, dans la gestion des douleurs post-opératoires chez les enfants. Le PRAC a néanmoins conclu que la codéine a encore sa place dans le traitement des douleurs aiguës dans la population pédiatrique, mais puisque ses risques suscitent des inquiétudes, il ne doit être utilisé que dans le traitement des douleurs aiguës modérées qui ne sont pas considérées comme étant soulagées par d'autres analgésiques. Il a été également recommandé qu'elle soit utilisée à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus brève.

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. Afin de réduire au minimum les risques, le PRAC a considéré que la codéine ne doit être utilisée que chez les enfants de plus de 12 ans, étant donné 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. De plus, le CYP2D6 se caractérise par un important polymorphisme, les métaboliseurs lents étant plus susceptibles de présenter une réponse faible au traitement, tandis que les métaboliseurs rapides et ultra rapides présentent un risque d'événements indésirables graves et pouvant entraîner la mort liés à la toxicité opioïde. Le PRAC a noté qu'un dépistage génotypique/phénotypique des patients avant la prescription de codéine est irréalisable dans la pratique, des avertissements adéquats mettant l'accent sur ces risques ont été recommandés, y compris les signes et les symptômes de la toxicité opioïde et des estimations de la prévalence des métaboliseurs ultra rapides dans différentes populations.

Le PRAC a noté que les six cas publiés de toxicité opioïde (y compris les 3 cas ayant eu une issue fatale) sont survenus chez les enfants prenant de la codéine aux doses recommandées après une amygdalectomie ou/et adénoïdectomie pour traiter l'apnée obstructive du sommeil chez les enfants. Trois cas se sont avérés ultérieurement être des métaboliseurs ultra rapides ou rapides de la codéine et leurs problèmes respiratoires sous-jacents peuvent les avoir rendus plus susceptibles de développer une dépression respiratoire lorsque la codéine est convertie en des taux élevés de morphine chez les métaboliseurs ultra rapides. Le PRAC a donc considéré que chez les enfants de moins de 18 ans qui ont subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie pour traiter le syndrome d'apnée obstructive du sommeil, l'utilisation de la codéine doit être contre-indiquée. De plus, le PRAC a recommandé la prudence vis-à-vis de la sous-population spécifique de patients qui présentent des troubles respiratoires et dont les douleurs post opératoires doivent être soulagées, et des avertissements adéquats ont été introduits dans les informations sur le produit.

Le PRAC a également pris note du cas publié de dépression respiratoire ayant entraîné la mort chez un nouveau-né allaité dont la mère était un métaboliseur ultra rapide du CYP2D6. Il a été reconnu que ce cas était imputable à la présence de métabolites de la codéine dans le lait maternel et le PRAC a par conséquent exprimé des inquiétudes en ce qui concerne le risque de toxicité opioïde chez les nourrissons, dont l'issue peut s'avérer fatale lorsque la mère est un métaboliseur ultra rapide. Jusqu'à présent, au moins 44 cas de dépression respiratoire néonatale chez des nourrissons allaités dont la mère prenait de la codéine ont été publiés. Compte tenu de ces données, le PRAC a recommandé de contre-indiquer l'utilisation de la codéine chez les femmes qui allaitent. L'utilisation de la codéine doit également être contre-indiquée chez les patients de tous âges qui sont connus comme étant des métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6.

Le PRAC a également conclu que les données disponibles montrent que la codéine a un effet plafond à des doses plus élevées, au-dessous desquelles il y a une augmentation sensible de l'incidence des effets indésirables du médicament et que ceux-ci sont dose-dépendants. Par conséquent, le PRAC a estimé qu'une dose pédiatrique appropriée est comprise entre 0,5 et 1 mg/kg, avec une administration de la dose basée sur le poids corporel, lorsque cela est faisable, avec une durée d'utilisation limitée de trois jours.

Rapport bénéfice/risque

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 des douleurs aiguës modérées chez les enfants demeure favorable, sous réserve d'indication approuvée, de contre-indications, d'avertissements et d'autres modifications des informations sur le produit définies à l'annexe III de l'avis.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en compte la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance, pour les médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs chez les enfants (voir l'annexe I).
- Le PRAC a pris en compte la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs chez les enfants en ce qui concerne le risque de toxicité opioïde. Cela incluait les réponses du TAMM et les données de la littérature publiées devenues disponibles depuis l'octroi initial des autorisations de mise sur le marché.
- Le PRAC a conclu que les données disponibles indiquent que la codéine demeure un analgésique efficace pour le traitement des douleurs aiguës modérées qui ne sont pas considérées comme étant soulagées par d'autres analgésiques. Cependant, le PRAC a également considéré que son utilisation peut être associée à des événements indésirables graves de toxicité opioïde, en particulier dans la population pédiatrique de moins de 12 ans.
- Le PRAC a considéré que des événements indésirables graves de toxicité opioïde suscitent une inquiétude particulière chez les patients pédiatriques ayant subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour traiter le syndrome d'apnée obstructive du sommeil et chez les patients dont la fonction respiratoire est affectée.
- Le PRAC a également déterminé que les polymorphismes dans le système d'enzymes CYP2D6 du cytochrome P450 a une incidence sur le métabolisme de la codéine, qui peut conduire à des événements indésirables graves de toxicité opioïde chez les métaboliseurs ultra rapides ou rapides de la codéine. Le PRAC a estimé que ce risque est pertinent pour les nourrissons allaités dont la mère est un métaboliseur ultra rapide.
- Par conséquent, le PRAC a considéré qu'au vu des données disponibles et afin de maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, les médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs ne doivent être indiqués que chez les enfants de plus de 12 ans et contre-indiqués chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie pour traiter le syndrome d'apnée obstructive du sommeil ainsi que chez les femmes qui allaitent et chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6. Par ailleurs, les médicaments contenant de la codéine doivent être utilisés à la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

Dès lors, le PRAC a conclu que, sous réserve d'indication approuvée, de contre-indications, de restrictions, d'avertissements et d'autres modifications des informations sur le produit, le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant de la codéine indiqués dans le traitement des douleurs aiguës modérées chez les enfants de plus de 12 ans demeure favorable.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la modification des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments visés à l'annexe I et pour lesquels les modifications des informations sur le produit sont définies dans l'annexe III de la recommandation.

2 – Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions scientifiques générales et les motifs de la recommandation. Cependant, le CMDh a considéré qu'il était nécessaire de modifier le libellé proposé dans la section 4.2 du RCP et la section 3 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.

Le CMDh a par conséquent reformulé ces sections, de la façon suivante:

Section 4.2 du RCP - Posologie et méthode d'administration

Remarque : Pour les médicaments ne contenant que de la codéine, le texte ci-dessous doit être utilisé.

«La codéine doit être utilisée à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte. Cette dose peut être administrée, jusqu'à 4 fois par jour à des intervalles d'au moins 6 heures. La dose quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.»

Remarque : Pour les associations de produits, la posologie doit être revue au niveau national et adaptée pour refléter les exigences spécifiques du produit vis-à-vis des autres substances actives. La dose quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

«La durée du traitement doit être limitée à 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée efficacement, il est conseillé aux patients/soignants de demander l'avis d'un médecin.»

«Population pédiatrique:

Enfants entre 12 et 18 ans:

Remarque : Pour les médicaments ne contenant que de la codéine, le texte ci-dessous doit être utilisé mais doit être revu au niveau national et adapté pour refléter les exigences spécifiques du produit en termes d'intervalle de dose. L'intervalle approximatif recommandé est de 30 à 60 mg.

«La dose de codéine recommandée pour les enfants de 12 ans et plus doit être de [intervalle de dose à compléter au niveau national] toutes les 6 heures si nécessaire jusqu'à une dose maximale de codéine de 240 mg par jour. La dose est basée sur le poids corporel (0,5 à 1 mg/kg).»

Remarque : Pour les associations de produits, la posologie doit être revue au niveau national et adaptée pour refléter les exigences spécifiques du produit vis-à-vis des autres substances actives.

Enfants de moins de 12 ans:

«La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité opioïde du au métabolisme variable et imprévisible de la codéine en morphine (voir les sections 4.3 et 4.4).»

Section 3 de la notice - Comment <prendre> <utiliser> [nom du produit]

«Les enfants de 12 ans ou plus doivent prendre [à compléter au niveau national] toutes les 6 heures, si nécessaire. Ne prenez pas plus de [à compléter au niveau national et voir la note ci-dessous] en 24 heures.

Remarque : La posologie doit être revue au niveau national et adaptée pour refléter les exigences spécifiques du produit, si nécessaire pour prendre en compte les autres substances actives dans les associations de produits. La dose quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Ce médicament ne doit pas être pris pendant plus de 3 jours. Si la douleur ne disparaît pas après 3 jours, demander conseil à votre médecin.

[Nom du produit] ne doit pas être pris par des enfants de moins de 12 ans, à cause du risque de problèmes respiratoires graves».

De plus, le CMDh a considéré qu'au vu des restrictions à la posologie susmentionnées, ainsi que des restrictions d'utilisation de la codéine dans la gestion des douleurs chez les enfants de plus 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 CMDh a également convenu que, si une autorisation de mise sur le marché ne peut pas être modifiée conformément aux termes de l'accord du CMDh, les États membres peuvent envisager la suppression de cette autorisation de mise sur le marché.

Accord du CMDh

Le CMDh, après avoir examiné la recommandation du PRAC datée du 13 juin 2013 en vertu de l'article 107 duodecies, paragraphes (1) et (2), de la directive 2001/83/CE, est parvenu à un accord sur le retrait ou la modification, le cas échéant, des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs chez les enfants.

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