

Prilog II.

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Kodein, poznat i pod nazivom metilmorfin, veže se na μ -opioidne receptore kako bi prouzročio analgeziju i euforiju, kao i respiratornu depresiju, miozu te smanjenu želučanu pokretljivost. Osim što se upotrebljava kao analgetik za ublažavanje boli, kodein se upotrebljava i za simptomatsko liječenje kašlja i/ili prehlade.

Kodein je 2013. godine bio predmet upućivanja PRAC-u na temelju članka 31.¹, kada se upotrebljava za ublažavanje boli u pedijatrijskoj populaciji (u daljnjem tekstu: „djeca”), zbog zabrinutosti povezane s opioidnom toksičnošću i nedostatkom dosljednih mjera smanjivanja rizika nakon slučajeva koji su u literaturi opisani kao smrtni slučajevi ili po život opasna respiratorna depresija kad je kodein davan djeci nakon adenoidektomije/tonzilektomije zbog opstruktivne apneje u snu.

Daljnijim razmatranjem svih dostupnih podataka PRAC je zaključio da kodein ostaje učinkovit analgetik za liječenje akutne umjerene boli u djece starije od 12 godina za koju se smatra da je ostali analgetici ne ublažavaju. PRAC je nadalje zaključio da je kodein potrebno kontraindicirati u pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina koji su podvrgnuti tonzilektomiji i/ili adenoidektomiji zbog sindroma opstruktivne apneje u snu, u dojlja i pacijenata za koje je poznato da su vrlo brzi metabolizatori putem enzima CYP2D6. PRAC je također uzeo u obzir činjenicu da bi uporaba kodeina za ublažavanje boli mogla biti povezana s ozbiljnim nuspojavama opioidne toksičnosti zbog promjenjive i nepredvidljive pretvorbe kodeina u morfin, osobito u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 12 godina; stoga u toj populaciji kodein ne bi trebalo primjenjivati. Slično tomu, nije bilo preporučeno da se kodein upotrebljava u djece čije bi disanje moglo biti ugroženo, uključujući djecu s neuromišićnim poremećajima, teškim srčanim bolestima ili bolestima dišnih putova, infekcijama gornjeg dijela dišnog sustava ili pluća, višestrukim ozljedama ili u djece koja su bila podvrgnuta složenim kirurškim zahvatima. U navedenim okolnostima simptomi trovanja morfinom mogli bi se pojačati.

U trenutačnom upućivanju na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ razmatra se uporaba kodeina u pedijatrijskih pacijenata koja je indicirana za kašalj i/ili prehladu, a pokrenulo ga je 2. travnja 2014. njemačko nacionalno nadležno tijelo (BfArM) zbog primjenjivosti prethodno navedenih mjera rizika i na te indikacije.

PRAC je pokrenuo ocjenu ravnoteže između koristi i rizika povezane s kodeinom u liječenju kašlja i/ili prehlade u pedijatrijskih pacijenata. U tu ocjenu uključeni su svi lijekovi koji sadržavaju kodein, a koji su odobreni za liječenje kašlja i/ili prehlade u pedijatrijskoj populaciji, uključujući jedinstvene i kombinirane proizvode koje je odobrila Europska unija.

PRAC je pregledao sve dostupne podatke iz različitih izvora: kliničkih ispitivanja, studija promatranja, metaanaliza, podatke nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podatke iz dodatnih objavljenih izvora o primjeni proizvoda koji sadržavaju kodein u djece za liječenje kašlja i/ili prehlade. PRAC je također uzeo u obzir podatke iz europske farmakovigilancijske baze podataka (Eudravigilance), ispitivanja obrazaca propisivanja kodeina u ispitivanjima uporabe lijeka te je proveo savjetovanje s europskim liječničkim organizacijama i Pedijatrijskim odborom (PDCO).

Kašalj je refleksna reakcija na mehaničku, kemijsku ili upalnu iritaciju traheobronhalnog stabla. Kašalj ima fiziološku funkciju čišćenja dišnih putova od opstruktivnog ili nadražujućeg materijala ili služi kao upozorenje na prisutnost štetnih tvari u zraku koji se udiše.

Kodein zaustavlja refleks kašlja izravnim djelovanjem na centar za kašalj u moždini. Međutim, u liječničkoj literaturi postoji malo kliničkih podataka kojima bi se potkrijepila učinkovitost kodeina u

¹ Upućivanje na farmakovigilanciju na temelju članka 31. za kodein koji je upotrijebljen za ublažavanje boli u pedijatrijskih pacijenata (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

simptomatskom liječenju kašlja i/ili prehlade jer postojeći dokazi ne pokazuju da je za liječenje akutnog kašlja u djece kodein učinkovitiji od placeba.

Moguće je pronaći samo četiri objavljena ispitivanja u kojima je istražena uporaba lijekova koji sadržavaju kodein za liječenje kašlja u djece. U dvama ispitivanjima (Kelly et al, 1963. i Jaffe et al, 1983.), u koja nije bila uključena kontrolna skupina koja je primala placebo, ukazuje se na to da učinkovitost nije bila veća uporabom kodeina u odnosu na ostale antitusike, ali je pojavnost nuspojava u skupini koja je primala kodein bila veća nego u skupini za usporedbu. U randomiziranom kliničkom ispitivanju (Jaffe G et al, 1983.) i epidemiološkom ispitivanju (De Blasio F et al, 2012.) nije dokazan znatan učinak liječenja kodeinom kašlja i/ili prehlade u djece. Nadalje, još jednim randomiziranim kliničkim ispitivanjem (Taylor et al, 1993.) u djece s kodeinom, dekstrometorfanom kao usporednikom i skupinom koja je primala placebo, pokazalo se da za simptomatsko liječenje kašlja u djece mlađe od 12 godina ni kodein ni dekstrometorfan nisu znatno bolji od placeba. Ispitivanje koje su proveli Taylor et al bilo je 2012. godine uključeno u Cochraneovu ocjenu lijekova koji se ne propisuju na liječnički recept za akutni kašalj u djece i odraslih osoba u ambulantnim uvjetima; u toj su ocjeni dodatno utvrđena dva randomizirana kontrolirana ispitivanja u kojima je kodein ispitan u odraslih osoba (Eccles et al, 1992.; Freestone C, 1997.), a u kojima je zaključeno da kodein nije učinkovitiji od placeba.

Podaci o učinkovitosti stoga su ograničeni te ne postoje detaljna kontrolirana znanstvena ispitivanja koja bi jasno potkrijepila korist kodeina u odobrenim indikacijama za liječenje kašlja i/ili prehlade u pedijatrijskoj populaciji.

Kodein se u tijelu pretvara u morfin zahvaljujući citokromu P450 2D6 (CYP2D6), enzimu koji pokazuje genetički polimorfizam. Osobe se uobičajeno klasificiraju kao slabi (PM), ekstenzivni (EM) ili vrlo brzi metabolizatori (UM), ovisno o aktivnosti enzima. Dok su metabolizatori EM ili UM u opasnosti od trovanja morfinom, metabolizatori PM mogu imati povećan rizik od nedostatka terapijskog učinka. Nepredvidljiv i promjenjiv metabolizam kodeina u djece, kojim upravlja polimorfni enzim CYP2D6, u neke djece može prouzročiti ozbiljne nuspojave povezane s morfinom kao što su poteškoće s disanjem ili respiratorna depresija, čak i u preporučenim dozama. To stoga ostaje promjenjiv sigurnosni rizik u svim dobnim skupinama pedijatrijske populacije. Ocjena ozbiljnih i smrtnih slučajeva u pedijatrijskih pacijenata iz literature, globalnih farmakovigilancijskih baza podataka i zakonodavnih tijela ukazuje na to da učinci kodeina u obliku respiratorne depresije mogu utjecati na pojavu respiratornih komplikacija. Rizik od opioidne toksičnosti osobito je naglašen među vrlo brzim metabolizatorima zbog ozbiljnih posljedica u obliku respiratorne depresije.

U objavljenoj literaturi utvrđeno je ukupno 14 prijavljenih slučajeva trovanja kodeinom u djece koja su povezana s liječenjem kašlja i respiratorne infekcije. Pregledom navedenih slučajeva pokazalo se da su četiri slučaja imala smrtni ishod. Preostali slučajevi bili su opasni po život, ali je došlo do potpunog oporavka. Dob djece varirala je od 17 dana do šest godina. Analizama podataka iz baze podataka Eudragilance utvrđeno je ukupno 50 prijavljenih slučajeva koji bi mogli biti povezani s opioidnom toksičnošću; u 31 slučaju pacijenti su bili mlađi od šest godina (uključujući četiri smrtna slučaja), u sedam slučajeva pacijenti su bili stariji od šest godina i mlađi od 12 godina (uključujući jedan smrtni slučaj) te u preostalih 12 slučajeva pacijenti su bili stariji od 12 godina i mlađi od 18 godina (uključujući jedan smrtni slučaj). Općenito govoreći, u većini slučajeva (38/50) bila je riječ o pacijentima mlađima od 12 godina, a šest je slučajeva završilo smrtnim ishodom.

Iako je priznao da ostaju nepoznanice povezane s utvrđivanjem određene pedijatrijske populacije koja je u većem riziku i utjecaj dobi na metabolizam kodeina, mišljenje PRAC-a bilo je da nedonoščad, dojenčad i mala djeca mogu biti osjetljiva na opioidnu toksičnost i stoga biti u većem riziku od po život opasne respiratorne depresije. PRAC je uzeo u obzir činjenicu da bi se enzimski sustav koji je odgovoran za metabolizam kodeina u djece starije od 12 godina mogao smatrati usporedivim s enzimskim sustavom odraslih osoba.

PRAC je također konstatirao da je kašalj povezan s infekcijama gornjeg dijela dišnog sustava prevladavajući uzrok kašlja u djece. Velika većina respiratornih infekcija u djece popraćena kašljem prouzročena je virusnim infekcijama, koje su samoograničavajuće i koje traju samo nekoliko dana, dok bi se u slučajevima kroničnog kašlja liječenje trebalo usredotočiti na uzročnu bolest^{2,3} (Američka akademija Pedijatrijskog odbora za lijekove 1997., Američka pedijatrijska akademija, publikacije Američke pedijatrijske akademije koje su povučene ili 2006. godine ponovno potvrđene). U takvim kliničkim uvjetima ne očekuje se da uporaba kodeina donosi veliku korist, dok utvrđeni rizici mogu predstavljati rizike od ozbiljnih posljedica. Na temelju prethodno navedenoga PRAC je preporučio uvođenje ograničenja na uporabu kodeina za liječenje kašlja i/ili prehlade u pedijatrijskoj populaciji. PRAC je uzeo u obzir činjenicu da su djeca mlađa od 12 godina u osobitom riziku od respiratorne depresije opasne po život, stoga je kontraindicirao uporabu kodeina u djece mlađe od 12 godina. PRAC je nadalje uzeo u obzir činjenicu da se u djece između 12 i 18 godina u koje bi respiratorna funkcija mogla biti ugrožena, uključujući djecu s neuromišićnim poremećajima, ozbiljnim srčanim bolestima ili bolestima dišnih putova, infekcijama gornjeg dijela dišnog sustava ili pluća, višestrukim ozljedama ili djecu koja su bila podvrgnuta opsežnim kirurškim zahvatima, ne preporučuje uporaba kodeina jer bi navedena stanja mogla pogoršati simptome ili trovanje morfinom.

Nadalje, PRAC je također preporučio da je na uporabu kodeina u simptomatskom liječenju kašlja i/ili prehlade potrebno primijeniti predmetne mjere smanjivanja rizika iz prethodnog upućivanja. Te su mjere uključivale kontraindikaciju u pacijenata svih dobi za koje je poznato da su vrlo brzi metabolizatori putem enzima CYP2D6 te u dojilja svih dobi. U tom je smislu PRAC konstatirao da bi, bez obzira na indicaciju, svi proizvodi odobreni za uporabu u odraslih osoba koji sadržavaju kodein na etiketi trebali imati navedene te kontraindikacije. PRAC stoga predlaže da nacionalna nadležna tijela država članica EU-a poduzmu potrebne radnje kako bi se etikete proizvoda odobrenih samo za odrasle osobe koji sadržavaju kodein dopunile novim kontraindikacijama.

PRAC je također uzeo u obzir činjenicu da je rizik od slučajnog predoziranja (utvrđena su četiri takva slučaja) moguće svesti na najmanju moguću mjeru uporabom spremnika s dječjom zaštitom. PRAC stoga preporučuje spremnike s dječjom zaštitom za lijekove za oralnu uporabu koji sadržavaju tekući kodein.

Uzimajući u obzir prethodno navedene zaključke, PRAC je zaključio da ravnoteža između koristi i rizika za proizvode koji sadržavaju kodein indiciranih za liječenje kašlja i/ili prehlade u djece ostaje povoljna, podložna dogovorenim ograničenjima, kontraindikacijama, upozorenjima i ostalim izmjenama informacija o proizvodu kako je navedeno u Prilogu III. mišljenja.

Opći zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ koji proizlazi iz podataka o farmakovigilanciji za proizvode koji sadržavaju kodein za liječenje kašlja i/ili prehlade u djece.
- PRAC je razmotrio dostupne podatke o sigurnosti i učinkovitosti lijekova koji sadržavaju kodein za liječenje kašlja i/ili prehlade u djece u odnosu na rizik od opioidne toksičnosti. Ti su podaci uključivali odgovore nositelja odobrenja, podatke iz objavljene literature koji su postali

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.

dostupni od početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet i savjetovanja s liječnicima i ostalim stručnjacima.

- PRAC je smatrao da postoji ograničen broj dokaza koji potkrepljuju učinkovitost kodeina u liječenju kašlja i prehlade te da je uglavnom riječ o samoograničavajućim stanjima. U smjernicama za liječenje preporučuje se liječenje upornog kroničnog kašlja u pedijatrijskih pacijenata koje se temelji na etiologiji.
- Nakon ocjene dostupnih dokaza te osobito rizika od ozbiljnih štetnih reakcija opioidne toksičnosti u djece, prirode bolesti i stajališta kliničkih stručnjaka PRAC je smatrao da se ne preporučuje uporaba lijekova koji sadržavaju kodein za liječenje kašlja i/ili prehlade u pedijatrijskoj populaciji.
- Nadalje, PRAC je smatrao da postojeći dokazi ukazuju na to da su djeca mlađa od 12 godina u osobitom riziku od po život opasne respiratorne depresije te stoga zaključio da je uporaba lijekova koji sadržavaju kodein za liječenje kašlja i/ili prehlade kontraindicirana u djece mlađe od 12 godina. PRAC je nadalje smatrao da se uporaba kodeina ne preporučuje u djece između 12 i 18 godina s narušenom respiratornom funkcijom.
- U skladu s ograničenjima iznesenima tijekom upućivanja kodeina za ublažavanje boli u djece PRAC je također zaključio da svi lijekovi za liječenje kašlja i/ili prehlade koji sadržavaju kodein trebaju biti kontraindicirani u dojilja kao i u pacijenata za koje je poznato da su vrlo brzi metabolizatori putem enzima CY2D6.

Posljedično, PRAC je zaključio da ravnoteža između rizika i koristi lijekova za liječenje kašlja i/ili prehlade u djece koji sadržavaju kodein ostaje povoljna, podložna uključivanju ograničenja, upozorenja i ostalih dogovorenih izmjena informacija o proizvodu.

PRAC je stoga preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju kodein za liječenje kašlja i/ili prehlade u djece navedenih u Prilogu I. za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

2 – Detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh se složio s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku.

Međutim, CMDh je smatrao da bi, imajući na umu preporučene kontraindikacije uporabe kodeina za liječenje kašlja i/ili prehlade u djece mlađe od 12 godina, neka odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogla biti opozvana. Stoga, osim s preporukom PRAC-a za izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CMDh se složio da u slučajevima kada odobrenje za stavljanje lijeka u promet nije moguće izmijeniti prema zaključcima CMDh-a, države članice mogu razmotriti opoziv tog odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Nadalje, CMDh je smatrao da treba unijeti malu izmjenu u tekst u dijelovima 4.2. i 4.6. Sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 2. Upute o lijeku da bi se olakšala praktična uporaba na nacionalnoj razini uzimajući u obzir raspon kombinacija proizvoda uključenih u postupak. Stoga se pri svakom upućivanju na kodein u tim dijelovima sažetaka opisa svojstava lijeka, kada je proizvod kombinacija kodeina i ostalih aktivnih tvari, tekst izmjenjuje kako bi uključio izmišljen naziv tih lijekova umjesto popisa međunarodnih nezaštićenih imena „kodein“.

Štoviše, CMDh je prema savjetima PRAC-a konstatirao da bi se kontraindikacije u dojlja svih dobi također trebale primjenjivati na sve lijekove koji sadržavaju kodein odobrene za odrasle osobe bez obzira na indikaciju. Stoga je na nacionalnoj razini potrebno razmotriti uključivanje te kontraindikacije na etikete proizvoda koji su odobreni samo za odrasle osobe i koji sadržavaju kodein putem prijave za razliku koju podnose predmetni nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CMDh je također smatrao da je rizik od slučajnog predoziranja (utvrđena su četiri takva slučaja) moguće svesti na najmanju moguću mjeru uporabom spremnika s dječjom zaštitom za sve lijekove za oralnu primjenu koji sadržavaju tekući kodein. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet lijekova koji sadržavaju kodein u obliku za oralnu primjenu trebali bi stoga s nacionalnim nadležnim tijelima u državama članicama raspraviti o primjenjivosti mjera smanjenja rizika na svojem području.

Sporazum CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a, CMDh se slaže s općim znanstvenim zaključcima PRAC-a i donio je zaključak da odobrenje(a) za stavljanje lijeka u promet treba prema potrebi opozvati ili izmijeniti.

Raspored primjene sporazuma određen je u Prilogu IV.