

II priedas

**Mokslinės išvados ir išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos
skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas**

Mokslinės išvados ir išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Kodeinas, dar vadinamas metilmorfinu, jungiasi prie μ opioidų receptorių ir taip sukelia nuskausminamąjį poveikį ir euforiją, taip pat slopina kvėpavimą, sukelia miozę ir mažina skrandžio judrumą. Ši medžiaga vartojama ne tik kaip nuskausminamasis vaistas skausmui malšinti, bet ir simptominiam kosulio ir (arba) slogos gydymui.

Pagal skausmo malšinimo indikaciją vaikų populiacijoje vartojamas kodeinas 2013 m. buvo vertinamas pagal 31 straipsnyje numatytą kreipimosi į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą (PRAC) procedūrą¹, kuri buvo pradėta po to, kai apžvelgus moksliniuose straipsniuose aprašytus mirtinus arba grėsmę gyvybei sukėlusius kvėpavimo slopinimo atvejus, kai kodeinas buvo skiriamas vaikams, kuriems dėl obstrukcinės miego apnėjos buvo atlikta adenoidektomija ir (arba) tonzilektomija, iškilo abejonių dėl opioidinio toksiškumo ir nuoseklių rizikos mažinimo priemonių stokos.

Apsvarstęs visus tuo metu turėtus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad kodeinas tebėra veiksmingas nuskausminamasis vaistas gydant vyresniems kaip 12 metų vaikams pasireiškiantį ūmų vidutinio stiprumo skausmą, kurio nepavyksta palengvinti kitais nuskausminamaisiais. Be to, PRAC priėjo prie išvados, kad kodeiną turi būti uždrausta vartoti vaikams iki 18 metų, kuriems dėl obstrukcinės miego apnėjos sindromo atliekama tonzilektomija ir (arba) adenoidektomija, taip pat žindančioms moterims ir pacientams, kurie yra ultragreiti CYP2D6 metabolizuotojai. PRAC taip pat laikėsi nuomonės, jog kodeino vartojimas skausmui malšinti gali būti susijęs su opioidinio toksiškumo, kuris pasireiškia dėl kintamo ir nenusipėjamo kodeino metabolizmo, kai jis pavirsta į morfiną, sukeliama rimtais nepageidaujamais reiškiniais, ypač vaikų iki 12 metų populiacijoje, todėl šioje populiacijoje kodeinas neturėtų būti vartojamas. Taip pat rekomenduota kodeino nevartoti vaikams, kurių kvėpavimas gali būti sutrikęs, įskaitant vaikus, kuriems diagnozuoti nerviniai raumenų veiklos sutrikimai, sunkios širdies ar kvėpavimo sistemos ligos, viršutinių kvėpavimo takų ar plaučių infekcijos, daugybinės traumos arba atliktos didelės operacijos. Tokiomis aplinkybėmis morfino toksiškumo simptomai gali pasireikšti stipriau.

Ši Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra susijusi su kodeino vartojimu vaikų populiacijoje pagal kosulio ir (arba) slogos indikacijas; ją dėl pirmiau minėtų rizikos mažinimo priemonių taikymo esant šioms indikacijoms 2014 m. balandžio 2 d. pradėjo Vokietijos nacionalinė kompetentinga institucija (BfArM).

PRAC inicijavo pagal kosulio ir (arba) slogos indikaciją vaikų populiacijoje vartojamo kodeino naudos ir rizikos santykio peržiūrą. Į šią peržiūrą įtraukti visi vaistiniai preparatai su kodeinu, kurie buvo patvirtinti pagal vaikų kosulio ir (arba) slogos gydymo indikaciją, įskaitant Europos Sąjungoje įregistruotus vieno komponento ir sudėtinius preparatus.

PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, gautus iš skirtingų šaltinių: klinikinių ir stebėjimo tyrimų, metaanalizių, po vaistų pateikimo rinkai surinktus duomenis ir vėliau publikuotus mokslinių tyrimų duomenis apie preparatų su kodeinu vartojimą vaikų kosuliui ir (arba) slogai gydyti. PRAC taip pat apsvarstė duomenis iš Europos farmakologinio budrumo duomenų bazės (*Eudravigilance*), vaisto vartojimo tyrimo dėl kodeino išrašymo ypatumų duomenis ir konsultavosi su Europos sveikatos priežiūros specialistų organizacijomis ir Pediatrijos komitetu (PDCO).

Kosulys yra refleksinė reakcija į mechaninį, cheminį ar uždegiminį trachėjos ir bronchinio medžio dirginimą. Kosėjimas atlieka fiziologinę – kvėpavimo takų išvalymo nuo obstrukcinės ar dirginančios medžiagos arba įspėjimo apie nuodingas medžiagas įkvėpiamame ore – funkciją.

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

Kodeinas slopina kosėjimo refleksą tiesiogiai veikdamas pailgosiose smegenyse esantį kosėjimo centrą. Vis dėlto medicininėje literatūroje yra nedaug klinikinių tyrimų duomenų, kurie patvirtintų kodeino veiksmingumą taikant simptominių kosulio ir (arba) slogos gydymą, nes pagal šiuo metu turimus įrodymus kodeinas nėra veiksmingesnis už placebo gydant ūmų vaikų kosulį.

Apskritai pavyko nustatyti tik keturis publikuotus tyrimus, kuriuos atliekant buvo tiriamas vaistų su kodeinu vartojimas gydant vaikų kosulį. Remiantis dviejų tyrimų (*Kelly et al*, 1963 ir *Jaffe et al*, 1983), kurių metu nebuvo suformuotos kontrolinės placebo grupės, duomenimis, kodeino veiksmingumas yra nedidesnis, nei kitų kosulį slopinančių vaistų, bet šalutinio poveikio atvejų skaičius kodeino grupėje buvo didesnis nei palyginamojoje grupėje. Atlikus atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą (*Jaffe G et al*, 1983) ir epidemiologinį tyrimą (*De Blasio F et al*, 2012), reikšmingo kodeino poveikio gydant vaikų kosulį ir (arba) slogą nenustatyta. Be to, su vaikais atlikus kitą atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą *Taylor et al*, 1993), kurio metu buvo vartojamas kodeinas, dekstrometorfanas (kaip aktyvusis palyginamasis vaistas) ir placebo (suformuota placebo grupė), nustatyta, kad, taikant simptominių kosulio gydymą vaikams iki 12 metų, nei kodeinas, nei dekstrometorfanas nėra reikšmingai geresni už placebo. 2012 m. *Taylor et al* tyrimas buvo įtrauktas į nepriklausomo tinklo *Cochrane* atliktą ambulatorinėmis aplinkybėmis vaikų ir suaugusiųjų vartojamų nereceptinių vaistų nuo ūmaus kosulio peržiūrą; šios peržiūros metu buvo nustatyti dar du atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, kuriuos atliekant buvo vertinamas kodeino poveikis suaugusiesiems (*Eccles et al*, 1992; *Freestone C*, 1997): nustatyta, kad kodeinas nėra veiksmingesnis nei placebo.

Todėl veiksmingumą patvirtinančių duomenų yra nedaug ir nėra neseniai atliktų ar plačiai pripažįstamų kontroliuojamų mokslinių tyrimų, kurie aiškiai patvirtintų kodeino naudą vaikams, esant patvirtintoms kosulio ir (arba) slogos indikacijoms.

Į paciento organizmą patekusį kodeiną genetiškai polimorfiškas fermentas, citochromas P450 2D6 (CYP2D6), paverčia į morfiną. Paprastai, pagal šio fermento aktyvumą žmonės skirstomi į silpnus (SM), ekstensyvius (EM) ir ultragreitus (UM) metabolizuotojus. EM ir UM metabolizuotojams gali pasireikšti morfino toksiškumas, o SM metabolizuotojams gali kilti didesnė nepakankamo terapinio poveikio rizika. Dėl nenusipėjimo ir kintamo nuo CYP2D6 polimorfizmo priklausomo kodeino metabolizmo vaikų organizme, rekomenduojamomis dozėmis vartojamas šis vaistas gali kai kuriems vaikams sukelti su morfinu susijusius rimtus nepageidaujamus reiškinius, kaip antai kvėpavimo sunkumus ar kvėpavimo slopinimą. Todėl tai tebekelia skirtingo lygio pavojų visų amžiaus grupių vaikų saugumui. Remiantis moksliniuose straipsniuose aprašytų, į visuotines farmakologinio budrumo duomenų bazes įtrauktų ir reguliavimo institucijų pateiktų rimtų ir mirtinų su vaikais susijusių atvejų peržiūros rezultatais, galima teigti, kad slopinamasis kodeino poveikis kvėpavimui gali paskatinti kvėpavimo komplikacijas. Dėl rimtų opioidinio toksiškumo pasekmių kvėpavimo slopinimui UM metabolizuotojams kyla itin didelė tokio poveikio rizika.

Iš viso publikuotuose moksliniuose straipsniuose buvo nustatyta 14 pranešimų apie kodeino sukeltos vaikų intoksikacijos atvejus, susijusius su kosulio ir kvėpavimo infekcijos gydymu. Peržiūrėjus šiuos atvejus, nustatyta, kad keturi iš jų buvo mirtini. Visais kitais atvejais pacientų gyvybei buvo iškilęs pavojus, bet jie visiškai pasveiko. Vaikų amžius svyravo nuo 17 dienų iki 6 metų. Atlikus duomenų iš *Eudravigilance* duomenų bazės analizes, buvo nustatyta iš viso 50 pranešimų apie individualius atvejus, kurie galėjo būti susiję su opiatų toksiškumu; 31 atveju toks šalutinis poveikis pasireiškė jaunesniems nei 6 metų vaikams (įskaitant 4 mirtinus atvejus), 7 atvejais – 6–12 metų vaikams (įskaitant 1 mirtiną atvejį) ir dar 12 atvejų – 12–18 metų vaikams (įskaitant 1 mirtiną atvejį). Apskritai dauguma (38 iš 50) atvejų toks šalutinis poveikis buvo nustatytas jaunesniems nei 12 metų pacientams, ir 6 atvejai buvo mirtini.

Pripažindamas, kad vis dar yra neaiškumų dėl konkrečių vaikų populiacijos grupių, kurioms kyla didesnė rizika, nustatymo ir amžiaus poveikio kodeino metabolizmui, PRAC laikėsi nuomonės, kad

naujagimiai, kūdikiai ir maži vaikai gali būti jautresni opioidiniam toksiškumui, todėl jiems kyla itin didelė grėsmė gyvybei keliančio kvėpavimo slopinimo rizika. PRAC atsižvelgė į tai, kad fermentų sistemos, atsakingos už kodeino metabolizmą, vyresnių nei 12 metų vaikų organizme gali būti laikomos panašiomis į suaugusiųjų.

PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad su viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis siejamas kosulys yra dominuojanti vaikų kosulio priežastis. Didžiąją daugumą kosulį sukeliančių vaikų kvėpavimo takų infekcijų sukelia virusai, o virusinės infekcijos praeina savaime ir trunka vos kelias dienas, o esant lėtiniam kosuliui, turi būti gydoma jį sukelianti liga^{2, 3} (Amerikos pediatrijos akademijos Vaistų komitetas, 1997 m., Amerikos pediatrijos akademija, APA publikacijos pašalintos arba pakartotinai patvirtintos 2006 m.). Manoma, kad tokiomis klinikinėmis aplinkybėmis kodeino vartojimas neturėtų reikšmingos naudos, o nustatyta rizika gali turėti rimtų pasekmių. Remdamasis visu tuo, kas išdėstyta pirmiau, PRAC rekomendavo apriboti kodeino vartojimą nuo kosulio ir (arba) slogos vaikų populiacijoje. PRAC laikėsi nuomonės, kad vaikams iki 12 metų kyla itin didelė grėsmė gyvybei keliančio kvėpavimo slopinimo rizika, todėl uždraudė kodeiną vartoti vaikams iki 12 metų. PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad kodeino nerekomenduojama vartoti vaikams nuo 12 iki 18 metų, kurių kvėpavimo funkcija gali būti sutrikusi, įskaitant pacientus, kuriems diagnozuoti nerviniai raumenų veiklos sutrikimai, sunkios širdies ar kvėpavimo sistemos ligos, viršutinių kvėpavimo takų ar plaučių infekcijos, daugybinės traumos arba atliktos didelės operacijos, nes dėl tokios būklės morfino toksiškumo simptomai gali būti sunkesni.

Be to, PRAC taip pat rekomendavo ankstesnės kreipimosi procedūros metu patvirtintas atitinkamas rizikos mažinimo priemonės taikyti ir kodeino vartojimui pagal simptominio kosulio ir (arba) slogos gydymo indikaciją. Tarp tokių priemonių buvo draudimas vartoti kodeiną visų amžiaus grupių pacientams, kurie yra ultragreiti CYP2D6 metabolizuotojai, ir visų amžiaus grupių žindančioms moterims. Šiuo tikslu PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad šios kontraindikacijos turėtų būti įtrauktos į visų suaugusiesiems skirtų preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, ženklinimą, nepaisant indikacijos. Todėl PRAC siūlo ES valstybių narių nacionalinėms kompetentingoms institucijoms imtis būtinųjų veiksmų, kad tik suaugusiesiems skirtų kodeino preparatų ženklinimas būtų atnaujintas jį papildant kontraindikacijomis.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad atsitiktinio perdozavimo riziką (nustatyti keturi atvejai) galima sumažinti kaip talpyklę naudojant vaikų neatidaromas talpykles. Todėl PRAC rekomenduoja kaip pakuotę visų skystų geriamųjų vaistinių preparatų su kodeinu atveju naudoti vaikų neatidaromas talpykles.

Susipažinęs su visa pirmiau pateikta informacija, PRAC priėjo prie išvados, kad vaikų kosulio ir (arba) slogos gydymui skirtų preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti nuomonės III priede išdėstyti apribojimai, kontraindikacijos, įspėjimai ir kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Bendroji išvada ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaikų kosulio ir (arba) slogos gydymui skirtų vaistinių preparatų su kodeinu, kuri buvo pradėta įvertinus farmakologinio budrumo duomenis;

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.

- PRAC apsvaustė su opioidinio toksiškumo rizika susijusius turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, saugumą ir veiksmingumą gydant vaikų kosulį ir (arba) slogą, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų atsakymus, po pirmųjų rinkodaros leidimų suteikimo moksliniuose straipsniuose publikuotus duomenis, taip pat konsultacijas su sveikatos priežiūros specialistais ir kitais ekspertais;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog yra nedaug duomenų, patvirtinančių kodeino veiksmingumą gydant kosulį ir slogą ir kad paprastai šie sveikatos sutrikimai praeina savaime. Gydomo gairėse nuolatinį lėtinį vaikų kosulį rekomenduojama gydyti atsižvelgiant į jo etiologiją;
- peržiūrėjęs turimus įrodymus, visų pirmą opioidinio toksiškumo vaikams sukeliama rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką, taip pat sveikatos sutrikimo pobūdį ir klinikinių tyrimų ekspertų nuomones, PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, nerekomenduojama vartoti gydant kosulį ir (arba) slogą vaikų populiacijoje;
- be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog šiuo metu turimi įrodymai leidžia manyti, kad vaikams iki 12 metų kyla itin didelė grėsmė gyvybei keliančio kvėpavimo slopinimo rizika, todėl priėjo prie išvados, kad vaikams iki 12 metų vartoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, gydant kosulį ir (arba) slogą, negalima. Taip pat PRAC laikėsi nuomonės, jog 12–18 metų vaikams, kurių kvėpavimo funkcija sutrikusi, vartoti kodeino nerekomenduojama;
- atsižvelgdamas į apribojimus, nustatytus kreipimosi procedūros dėl pagal skausmo malšinimo indikaciją vaikų populiacijoje vartojamo kodeino metu, PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad visus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra kodeino, reikia uždrausti nuo kosulio ir (arba) slogos vartoti žindančioms moterims, taip pat pacientams, kurie yra ultragreiti CYP2D6 metabolizuotojai.

Dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad vaikų kosulio ir (arba) slogos gydymui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau į preparato informacinius dokumentus turi būti įtraukti apribojimai, įspėjimai ir padaryti kiti pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Todėl PRAC rekomendavo keisti I priede nurodytų nuo kosulio ir (arba) slogos vaikų populiacijoje vartojamų vaistinių preparatų rinkodaros leidimo sąlygas; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede.

2 – Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) sutiko su visomis mokslinėmis išvadomis ir argumentais, kuriais buvo pagrįsta pateikta rekomendacija.

Vis dėlto CMD(h) laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į rekomendaciją neleisti vartoti kodeino gydant kosulį ir (arba) slogą vaikų iki 12 metų populiacijoje, kai kuriuos rinkodaros leidimus gali tekti panaikinti. Todėl CMD(h) ne tik pritarė PRAC rekomendacijai keisti rinkodaros leidimų sąlygas, bet ir sutarė, kad jeigu rinkodaros leidimo sąlygų nebūtų galima pakeisti pagal CMD(h) susitarimo sąlygas, valstybės narės gali apsvaustyti galimybę panaikinti tą rinkodaros leidimą.

Be to, CMD(h) laikėsi nuomonės, jog, atsižvelgiant į sudėtinių preparatų, kurie buvo įtraukti į šią procedūrą, įvairovę, pasiūlytoje preparato charakteristikų santraukos 4.2 ir 4.6 skyrių ir pakuotės lapelio 2 skyriaus formuluotėje būtina padaryti nedidelį pakeitimą, kad šiuos pakeitimus būtų lengviau

praktiškai įgyvendinti nacionaliniu lygmeniu. Todėl tais atvejais, kai šiuose preparato charakteristikų santraukos skyriuose minimas kodeinas ir tai yra sudėtinis preparatas, sudarytas iš kodeino ir kitų veikliųjų medžiagų, formuluotė iš dalies keičiama taip, kad vietoje tarptautinio nepatentinio pavadinimo „kodeinas“ būtų nurodytas sugalvotas šių preparatų pavadinimas.

Be to, CMD(h) atkreipė dėmesį į tai, kad, kaip ir rekomendavo PRAC, kontraindikacija, susijusi su visų amžiaus grupių žindančiomis moterimis, taip pat turėtų būti taikoma visiems suaugusiesiems skirtiems preparatams su kodeinu, nepaisant indikacijos. Todėl nacionaliniu lygmeniu reikėtų apsvarstyti galimybę įtraukti šią kontraindikaciją į tik suaugusiesiems skirtų kodeino preparatų ženklimą ir ji turėtų būti įgyvendinta atitinkamiems rinkodaros leidimo turėtojams pateikus paraišką dėl rinkodaros leidimo sąlygų keitimo.

CMD(h) taip pat laikėsi nuomonės, kad atsitiktinio perdozavimo riziką (nustatyti keturi atvejai) galima sumažinti kaip pakuotę visų skystų geriamųjų vaistinių preparatų su kodeinu atveju naudojant vaikų neatidaromas talpykles. Todėl geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, rinkodaros leidimo turėtojai turėtų su valstybių narių nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis aptarti šios rizikos mažinimo priemonės taikymą jų teritorijoje.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) sutinka su visomis PRAC mokslinėmis išvadomis ir pritarė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, rinkodaros leidimą (-us) reikia panaikinti ar reikia keisti jo (-ų) sąlygas.

Susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis išdėstytas IV priede.