

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus arba keisti jų sąlygas bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvairstė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. birželio 13 d. rekomendaciją dėl vaistinių preparatų su kodeinu, skirtų vaikams pasireiškiančiam skausmui kontroliuoti.

1. PRAC rekomendacija

Europoje preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino, rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis; jie skiriami suaugusiems ir vaikams skausmui kontroliuoti. Šie vaistai paprastai vartojami kartu su kitais analgetikais, pvz., nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir neopioidiniais analgetikais. Analgetinės kodeino savybės pasireiškia dėl to, kad citochromo P450 fermentas CYP2D6 paverčia jį į morfiną, o kodeino toksiškumas pasireiškia iš esmės dėl opioidinio jo poveikio. Nustatyta, kad CYP2D6 būdingas didelis polimorfizmas, o pagal fermento aktyvumą žmonės paprastai skirstomi į prastus (angl. *poor*), gerus (angl. *extensive*) ir ypač greitus (angl. *ultra-rapid*) metabolizuotojus. Geriems ir ypač greitiams metabolizuotojams kyla morfino toksiškumo pavojus, o prastiems metabolizuotojams – padidėjusi nepakankamo veiksmingumo rizika.

Literatūroje aprašoma daug opioidinio toksinio poveikio kodeinu gydytiems vaikams atvejų; kai kuriais iš jų pacientai mirė. Šiems vaikams dėl obstrukcinės miego apnėjos buvo atlikta tonzilektomija ir kaip analgetikas paskirta terapinė kodeino dozė, dėl kurios jiems pasireiškė kvėpavimo funkcijos slopinimas. Be to, leidiniuose paskelbtas pranešimas, kuriame aprašytas dėl kvėpavimo slopinimo mirusio žindomo naujagimio, kurio motina dėl didelio CYP2D6 aktyvumo buvo itin greita metabolizuotoja, atvejis. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) aptarė šį klausimą 2012 m. rugsėjo mėn. įvykusiame posėdyje ir iškėlė nerimą keliančius klausimus dėl rimto opioidinio toksinio poveikio galimybės kodeiną vartojant kaip analgetiką vaikų populiacijoje. Todėl, siekiant peržiūrėti kodeino naudos ir rizikos santykį kontroliuojant vaikams pasireiškiantį skausmą, buvo inicijuota Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra.

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis apie vaikams pasireiškiančiam skausmui kontroliuoti skirtų vaistinių preparatų su kodeinu veiksmingumą ir saugumą, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus atsakymus, PRAC atkreipė dėmesį, kad informacijos apie kodeino metabolizmo farmakokinetiką gydant vaikus yra dar mažiau, nei su suaugusiais susijusių tokių duomenų. Turimi duomenys leidžia manyti, jog inkstų sistemos ir vaistus metabolizuojančių fermentų brandumas, kūno svoris arba sudėjimas bei su kodeino metabolizmu ir farmakologija susijusių fermentų ontogenezė gali būti tie lemiantys veiksniai, nuo kurių priklauso jo analgetinis arba toksinis poveikis, todėl šio vaisto farmakokinetika gydant vaikus ir suaugusius bei skirtingų amžiaus grupių vaikus (naujagimius, kūdikius) skiriasi.

Kalbant apie veiksmingumą, peržiūrėjęs turimus veiksmingumo duomenis, PRAC laikėsi nuomonės, jog analgetinės kodeino charakteristikos kontroliuojant vaikams pasireiškiantį pooperacinį skausmą nėra pranašesnės už kitų analgetikų, kaip antai nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir neopioidinių analgetikų. Nepaisant to, PRAC priėjo prie išvados, kad kodeinas tebėra svarbus gydant ūmų skausmą vaikų populiacijoje, tačiau, atsižvelgiant į nerimą keliančius klausimus dėl jo keliamos rizikos, šį vaistą reikėtų vartoti tik kai reikia numalšinti ūmų vidutinio stiprumo skausmą, kurio nepalengvina kiti analgetikai. Taip pat rekomenduota šį vaistą vartoti mažiausiomis veiksmingomis dozėmis ir kuo trumpesnę laiką.

Pripažindamas, kad tebėra neaiškumų dėl konkrečių vaikų populiacijos grupių, kurioms kyla didesnė rizika, nustatymo ir dėl amžiaus įtakos kodeino metabolizmui, PRAC laikėsi nuomonės, jog naujagimiai, pradedantys vaikščioti ir maži vaikai gali būti jautresni opioidiniam toksiniam poveikiui. PRAC nuomone, siekiant pakankamai sumažinti šią riziką, kodeiną turėtų vartoti tik vyresni kaip 12 metų vaikai, kadangi tokio amžiaus vaikų už kodeino metabolizmą atsakingas fermentų sistemos galima laikyti panašiomis į suaugusiųjų. Be to, CYP2D6 būdingas didelis polimorfizmas, dėl kurio prastiems metabolizuotojams kyla didelė silpnos atsako į gydymą tikimybė, o geriems ir itin greitiams metabolizuotojams – rimtų ir mirtinų nepageidaujamų opioidinio toksiškumo reiškinių pavojus. PRAC atkreipė dėmesį, kad nustatyti pacientų genotipą (fenotipą) prieš išrašant kodeiną praktiškai neįmanoma, todėl rekomenduota atkreipti dėmesį į šią riziką, įskaitant opioidinio toksinio poveikio požymius ir simptomus bei itin greitų metabolizuotojų paplitimo įvairiose populiacijose įverčius.

PRAC atkreipė dėmesį, kad šeši leidiniuose paskelbti opioidinio toksiškumo atvejai (įskaitant tris atvejus, kai pacientai mirė) užregistruoti būtent vaikų populiacijoje – šie vaikai kodeiną vartojo rekomenduojamomis dozėmis po tonzilektomijos ir (arba) adenoidektomijos, kuri buvo atlikta dėl obstrukcinės miego apnėjos. Vėliau buvo nustatyta, kad trys vaikai buvo arba itin greiti, arba geri kodeino metabolizuotojai; tikriausiai dėl pagrindinių kvėpavimo sistemos sutrikimų jie buvo labiau linkę į kvėpavimo slopinimą, kuris pasireiškia, kai itin greitų metabolizuotojų kūne kodeinas pavirsta į didelius morfino kiekius. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad vaikus iki 18 metų, kuriems dėl obstrukcinės miego apnėjos sindromo atliekama tonzilektomija ir (arba) adenoidektomija, reikėtų įtraukti į kodeino kontraindikacijas. Be to, PRAC rekomendavo imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, kurių kvėpavimo takų veikla jau galbūt sutrikusi ir kuriems reikia vaistų pooperaciniam skausmui numalšinti; į preparato informacinius dokumentus buvo įtraukti atitinkami įspėjimai.

Taip pat PRAC atkreipė dėmesį į leidiniuose paskelbtą dėl kvėpavimo slopinimo mirusio žindomo naujagimio, kurio motina dėl didelio CYP2D6 aktyvumo buvo itin greita metabolizuotoja, atvejį. Buvo pripažinta, kad tai nutiko dėl į motinos pieną patekusių kodeino metabolitų, todėl PRAC išklė nerimą keliančius klausimus dėl opioidinio toksiškumo pavojaus kūdikiui, kuris gali būti mirtinas, jeigu motina yra itin greita metabolizuotoja. Lig šiol leidiniuose paskelbti ne mažiau kaip 44 naujagimiams, kuriuos žindė kodeiną vartojančios motinos, pasireiškusių kvėpavimo slopinimo atvejai. Atsižvelgdamas į šiuos duomenis, PRAC rekomendavo į kodeino kontraindikacijas įtraukti žindančias moteris. Į kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti ir visų amžiaus grupių pacientus, kurie dėl didelio CYP2D6 aktyvumo yra itin greiti metabolizuotojai.

PRAC taip pat priėjo prie išvados, jog iš turimų duomenų matyti, kad kodeiną vartojant didesnėmis dozėmis, pasireiškia vadinamasis lubų efektas – jas viršijus, smarkiai padaugėja nepageidaujamų reakcijų į vaistą atvejų, – ir kad šio nepageidaujamos reakcijos priklauso nuo vaisto dozės. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad vaikų populiacijoje reikėtų vartoti po 0,5–1 mg kodeino/kg, o esant galimybei, nustatyti tikslią dozę pagal kūno svorį, ir vaistą vartoti ne daugiau kaip tris paras.

Naudos ir rizikos santykis

Susipažinęs su visa pirmiau pateikta informacija, PRAC priėjo prie išvados, kad preparatų su kodeinu, kurie skirti vaikams pasireiškiančiam ūmiam vidutinio stiprumo skausmui kontroliuoti, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendinta suderinta indikacija, kontraindikacijos, įspėjimai ir padaryti kiti preparatų informacinių dokumentų pakeitimai, kurie išdėstyti šios nuomonės III priede.

PRAC rekomendacijos pagrindas

Kadangi

- PRAC apsvaustė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl preparatų su kodeinu, skirtų vaikams pasireiškiančiam skausmui kontroliuoti (žr. I priedą);
- PRAC apsvaustė visus su opioidinio toksiškumo pavojumi susijusius turimus duomenis apie vaikams pasireiškiančiam skausmui kontroliuoti skirtus preparatus su kodeinu, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus atsakymus ir paskelbtos literatūros duomenis, kurių gauta po pirminių rinkodaros leidimų suteikimo;
- PRAC priėjo prie išvados, jog iš turimų duomenų matyti, kad kodeinas tebėra veiksmingas analgetikas gydant ūmų vidutinio stiprumo skausmą, kurio nepalengvina kiti analgetikai. Tačiau PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad jo vartojimas gali būti susijęs su rimtais nepageidaujamais opioidinio toksiškumo reiškiniais, ypač vaikų iki 12 metų populiacijoje;

- PRAC nuomone, itin didelį nerimą kelia rimti nepageidaujami opioidinio toksiškumo reiškiniai, galintys pasireikšti vaikams, kuriems dėl obstrukcinės miego apnėjos sindromo atliekama tonzilektomija ir (arba) adenoidektomija, ir pacientams, kurių kvėpavimo funkcija sutrikusi;
- taip pat PRAC nustatė, kad citochromo P450 CYP2D6 sistemos polimorfizmai turi poveikį kodeino metabolizmui, dėl to itin greitai ir geriamais metabolizuotojams gali pasireikšti rimti nepageidaujami opioidinio toksiškumo reiškiniai. PRAC nuomone, toks pavojus kyla žindomiems kūdikiams, kurių motinos yra itin greitos metabolizuotojos;
- todėl PRAC nusprendė, kad atsižvelgiant į turimus duomenis ir siekiant išlaikyti teigiamą skausmui kontroliuoti skirtų preparatų su kodeinu naudos ir rizikos santykį, jie turėtų būti skiriami vaikams tik nuo 12 metų ir neskiriami vaikams iki 18 metų, kuriems dėl obstrukcinės miego apnėjos sindromo atliekama tonzilektomija ir (arba) adenoidektomija, taip pat žindančioms moterims ir pacientams, kurie dėl didelio CYP2D6 aktyvumo yra itin greitai metabolizuotojai. Be to, preparatai, kurių sudėtyje yra kodeino, turėtų būti vartojami mažiausiomis dozėmis ir kuo trumpesnę laiką;

dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad preparatų su kodeinu, skirtų vyresniems kaip 12 metų vaikams pasireiškiančiam ūmiam vidutinio stiprumo skausmui kontroliuoti, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendinta suderinta indikacija, kontraindikacijos, įspėjimai ir padaryti kiti preparatų informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, PRAC rekomenduoja keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami rekomendacijos III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.

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

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) sutiko su bendromis mokslinėmis išvadomis ir rekomendacijos pagrindu. Tačiau CMD(h) nusprendė, kad būtina pakeisti pasiūlytą preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriaus ir pakuotės lapelio 3 skyriaus formuluotę, siekiant palengvinti praktinį įgyvendinimą nacionaliniu lygmeniu, atsižvelgiant į įvairius sudėtinius preparatus, kurie buvo įtraukti į procedūrą.

Todėl CMD(h) iš dalies pakeitė šių skyrių formuluotę taip:

Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius „Dozavimas ir vartojimo metodas“

Pastaba. Preparatų, kurių sudėtyje yra tik kodeino, informaciniuose dokumentuose reikėtų naudoti toliau pateikiamą tekstą.

„Kodeiną reikėtų vartoti mažiausiomis veiksmingomis dozėmis kuo trumpesnę laiką. Tokią dozę galima vartoti iki 4 kartų per parą, ne mažesniais kaip 6 valandų intervalais. Negalima viršyti didžiausios 240 mg kodeino paros dozės.“

Pastaba. Sudėtinių preparatų dozavimas turėtų būti peržiūrėtas nacionaliniu lygmeniu ir pakoreguotas, kad būtų atsižvelgta į konkrečius preparatui keliamus reikalavimus pagal kitas jame esančias veikliąsias medžiagas. Negalima viršyti didžiausios 240 mg kodeino paros dozės.

„Gydymo trukmė turėtų būti ne ilgesnė kaip 3 paros, o nepavykus veiksmingai sumažinti skausmo, pacientams (slaugytojams) reikėtų rekomenduoti pasikonsultuoti su gydytoju.“

„Vaikų populiacija

Vaikai nuo 12 iki 18 metų

Pastaba. Preparatų, kurių sudėtyje yra tik kodeino, informaciniuose dokumentuose reikėtų naudoti toliau pateikiamą tekstą, tačiau jį reikėtų peržiūrėti nacionaliniu lygmeniu ir pakoreguoti, kad būtų atsižvelgta į konkrečius preparatui keliamus reikalavimus, susijusius su dozės intervalu. Rekomenduojamas apytikslis intervalas – 30–60 mg.

„Rekomenduojama kodeino dozė vaikams nuo 12 metų turėtų būti [įrašo kiekviena šalis atskirai], vartojama kas 6 valandas pagal poreikį, bet neviršijant didžiausios 240 mg kodeino paros dozės. Dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį (0,5–1 mg/kg).“

Pastaba. Sudėtinių preparatų dozavimą reikėtų peržiūrėti nacionaliniu lygmeniu ir pakoreguoti, kad būtų atsižvelgta į konkrečius preparatui keliamus reikalavimus pagal kitas jame esančias veikliąsias medžiagas.

Vaikai iki 12 metų:

„Kodeino negalima vartoti vaikams iki 12 metų dėl opioidinio toksiškumo pavojaus, kurį kelia kintamas ir nenuspėjamas metabolizuojamo kodeino virsmo į morfiną procesas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).“

Pakuotės lapelio 3 skyrius „Kaip vartoti [preparato pavadinimas]“

„12 metų ir vyresni vaikai turėtų vartoti [įrašo kiekviena šalis atskirai] kas 6 valandas pagal poreikį. Per parą negalima vartoti daugiau kaip [įrašo kiekviena šalis atskirai].“

Pastaba. Dozavimą reikėtų peržiūrėti nacionaliniu lygmeniu ir pakoreguoti, kad būtų atsižvelgta į konkrečius preparatui keliamus reikalavimus ir, prireikus, į kitas sudėtiniuose preparatuose esančias veikliąsias medžiagas. Negalima viršyti didžiausios 240 mg kodeino paros dozės.

Šio vaisto negalima vartoti ilgiau kaip 3 paras. Jeigu po 3 parų skausmas nesumažės, pasitarkite su savo gydytoju.

[Preparato pavadinimas] negalima vartoti vaikams iki 12 metų dėl sunkių kvėpavimo sutrikimų pavojaus.“

Be to, CMD(h) laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į pirmiau minėtus dozavimo apribojimus, taip pat kodeino vartojimo apribojimus kontroliuojant vaikams nuo 12 metų pasireiškiantį skausmą, gali tekti panaikinti kai kuriuos rinkodaros leidimus. Todėl, be PRAC rekomendacijos keisti rinkodaros leidimų sąlygas, CMD(h) taip pat sutarė, kad jei rinkodaros leidimo sąlygų negalima pakeisti pagal CMD(h) susitarimo sąlygas, valstybės narės gali apsvarstyti galimybę panaikinti tą rinkodaros leidimą.

CMD(h) susitarimas

Apvarsčiusi PRAC 2013 m. birželio 13 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė dėl vaistinių preparatų su kodeinu, kurie skirti vaikams pasireiškiančiam skausmui kontroliuoti, rinkodaros leidimų panaikinimo arba jų sąlygų keitimo.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas IV priede.