

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC ieteikuma

Zinātniskie secinājumi un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC rekomendācijām

Kodeīns, ko vēl dēvē par metilmorfīnu, saistās ar μ -opioīdu receptoriem, mazinot sāpes, radot eiforiju, kā arī nomācot elpošanu, izraisot miozi un samazinot kuņģa kustības. To lieto kā analgētiķi sāpju mazināšanai, kā arī klepus un/vai saaukstēšanās simptomātiskai ārstēšanai.

Saskaņā ar 31. pantu 2013¹ PRAC tika izteikts lūgums pārvērtēt kodeīna lietošanu sāpju atvieglošanai pediatriskā populācijā (turpmāk dēvēts par "bērniem"), ņemot vērā bažas par opioīdu toksicitāti un konsekvētu riska mazināšanas pasākumu trūkuma dēļ pēc literatūrā aprakstītajiem gadījumiem par nāvējošu vai dzīvību apdraudošu elpošanas nomākumu, kad kodeīns tika lietots bērniem pēc adenoīdektomijas/tonsilektomijas, lai ārstētu obstruktīvu miega apnoju.

Izskatot visus tajā laikā pieejamos datus, PRAC secināja, ka kodeīns turpināms lietot kā efektīvs analgētiķis akūtu, vidēju sāpju ārstēšanai bērniem, kas ir vecāki par 12 gadiem, ja uzskatāms, ka citi pretsāpju līdzekļi tās nemazinās. Vēl PRAC secināja, ka kodeīna lietošana ir kontrindicēta pediatriskiem pacientiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, kuriem veikta tonsilektomija un/vai adenoīdektomija obstruktīvas miega apnojas sindroma ārstēšanai, kā arī sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, un pacientiem, kuriem diagnosticēta strauja CYP2D6 metabolizācija. Vēl PRAC secināja, ka kodeīna lietošanu sāpju atvieglošanā var saistīt ar smagām opioīdu toksicitātes blakusparādībām, mainīgā un neparedzamā kodeīna metabolisma, pārveidojot to par morfiju, dēļ, īpaši pediatriskā populācijā, kas ir jaunāka par 12 gadiem, tādēļ šajā populācijā kodeīnu lietot nedrīkst. Līdzīgi, kodeīnu nav ieteicams lietot bērniem, kuru elpošanas funkcija var būt pavājināta, tostarp bērniem ar neiromuskulāri traucējumi, smagām sirds vai elpošanas slimībām, augšējo elpceļu vai plaušu infekcijām, vairākas traumas vai tiek veiktas lielas ķirurģiskas manipulācijas. Šie faktori var pastiprināt morfina toksicitāti.

2014. gada 2. aprīlī Vācijas nacionālā kompetentā iestāde (*BfArM*) uzsāka pārskatīšanas procedūru, jo pašlaik veiktā pārskatīšana saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecas uz kodeīna lietošanu pediatriskiem pacientiem klepus un/vai saaukstēšanās indikāciju gadījumā, un iepriekš minētie riska pasākumi attiecas arī uz šīm indikācijām.

PRAC uzsāka pārskatīt kodeīna ieguvumu un riska attiecību klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanā pediatriskiem pacientiem. Šajā pārskatā iekļautas visas kodeīnu saturošas zāles, tostarp atsevišķi lietojamas un kombinācijā, kas Eiropas Savienībā ir reģistrētas klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai pediatriskā populācijā.

PRAC pārskatīja visus pieejamos datus, tostarp klīniskos pētījumus, novērošanas pētījumus, metaanalīzes, pēcreģistrācijas datus, un turpmāk publicētos literatūras datus par kodeīnu saturošu zāļu lietošanu bērniem klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai. PRAC vēl pārskatīja Eiropas Farmakovigilances datu bāzes (*Eudravigilance*) datus, zāļu lietošanas pētījumu, kurā pētīti kodeīna izrakstīšanas modeļi, kā arī konsultējās ar Eiropas veselības aprūpes profesionāļu organizācijām un Pediatrijas Komiteju (*PDCO*).

Klepus ir refleksa atbildes reakcija uz trahejas un bronhu koka mehānisku, ķīmisku vai iekaisuma kairinājumu. Klepus darbojas kā fizioloģiska funkcija, attīrot elpceļus no nosprostojošā vai kairinošā materiāla, vai brīdinot par kaitīgām vielām ieelpotajā gaisā.

Kodeīns nomāc klepus refleksu, tieši iedarbojoties uz klepus centru iegarenajās smadzenēs. Tomēr medicīniskajā literatūrā ir maz klīnisko datu, kas atbalstītu kodeīna lietošanu klepus un/vai saaukstēšanās simptomātiskā ārstēšanā, jo pašreizējie pierādījumi neliecina, ka kodeīns būtu efektīvāks par placebo, lietojot akūta klepus ārstēšanā bērniem.

¹ Farmakovigilances pārvērtēšana saskaņā ar 31. pantu par kodeīna lietošanu sāpju mazināšanai pediatriskiem pacientiem (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

Kopumā noteica tikai četrus publicētus pētījumus, kuros pētīta kodeīnu saturošu zāļu lietošana klepus ārstēšanā bērniem. Dīvos pētījumos (*Kelly et al*, 1963 un *Jaffe et al*, 1983), kuros nebija iekļauta placebo kontroles grupa, secināja, ka kodeīna efektivitums nebija lielāks par citiem pretklepus līdzekļiem, bet kodeīna grupā blakusparādību biežums bija lielāks par salīdzinājuma grupu. Randomizētā klīniskā pētījumā (*Jaffe G et al*, 1983) un epidemioloģiskā pētījumā (*De Blasio F et al*, 2012) bērniem ar kodeīnu ārstējot klepu un/vai saaukstēšanos, nozīmīgu efektivitāti nenovēroja. Turklāt citā randomizētā klīniskā pētījumā (*Taylor et al*, 1993) bērniem, lietojot kodeīnu, deksometorfānu kā aktīvo salīdzinātāju un placebo grupu, konstatēja, ka bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadiem, klepus simptomātiskai ārstēšanai, ne kodeīna, ne deksometorfāna iedarbība nebija nozīmīgi labāka. 2012. gadā *Taylor et al* pētījumu iekļāva *Cochrane* pārskatā par bezrecepšu zālēm skūta klepus ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem ambulatoros apstākļos; šajā pārskatā papildu konstatēja divus randomizētus, kontrolētus pētījumus, kuros kodeīnu pārbaudīja pieaugušajiem (*Eccles et al*, 1992; *Freestone C*, 1997): konstatēja, ka kodeīns nav efektīvāks par placebo.

Tādēļ dati par efektivitāti ir ierobežoti, jo nav nesenu, vispāratzītu un kontrolētu zinātnisko pētījumu, kas skaidri pierādītu kodeīna ieguvumu pediatriskajai populācijai apstiprinātajām indikācijām klepum un/vai saaukstēšanai.

Citohroms P450 2D6 (CYP2D6), enzīms, kuram novērojams ģenētisks polimorfisms, organismā kodeīnu pārveido morfīnā. Atkarībā no enzīma aktivitātes, pacientus parasti klasificē kā vājus (VM), ekstensīvus (EM) vai straujus metabolizētājus (SM). Ja EM un SM pastāv morfīna toksicitātes risks, VM var būt terapeitiskā efekta trūkuma risks. Kodeīna metabolisms bērniem ir neparedzams un dažāds, to nosaka CYP2D6 polimorfisms, tādēļ dažiem bērniem var būt novērojamas ar morfīnu saistītas smagas blakusparādības, pat zāles lietojot ieteicamajā devā, piemēram, grūtības elpot vai elpošanas nomākums. Tādēļ visās pediatriskajās vecuma grupās tas rada variablu drošības risku. Pārskatot literatūras, globālās farmakovigilances datu bāzes un regulējošo iestāžu datus par pediatrisko pacientu smagiem un letāliem gadījumiem, tie liecina, ka kodeīna izraisītie elpošanas nomākšanas efekti var ietekmēt ar elpošanas sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību biežumu. Opioīdu toksicitātes risks ir īpaši izteikts SM, jo elpošanas nomākumam ir smagas sekas.

Kopumā publicētajā literatūrā konstatēja četrpadsmit ziņojumus par kodeīna intoksikāciju bērniem, kas saistīti ar klepus un elpceļu infekcijas ārstēšanu. Pārskatot šos gadījumus, secināja, ka četros gadījumos iznākums bija letāls. Pārējie gadījumi bija dzīvību apdraudoši, bet atveseļošanās bija pilnīga. Bērnu vecums bija diapazonā no 17 dienām līdz 6 gadiem. *Eudravigilance* datu bāzes datu analīzēs kopumā noteica 50 ziņojumus par gadījumiem, kas varētu būt saistīti ar opioīdu toksicitāti, no tiem 31 gadījums bija bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem (tostarp 4 letāli gadījumi), 7 gadījumi bija tiem, kuri vecāki par 6 gadiem, bet jaunāki par 12 (tostarp 1 letāls gadījums) un pārējie gadījumi bija bērniem, kuri ir vecāki par 12, bet jaunāki par 18 gadiem (tostarp 1 letāls gadījums). Kopumā vairums no gadījumiem (38/50) bija pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, un 6 gadījumiem iznākums bija letāls.

Nemot vērā, ka noteiktu pediatrisku populāciju, kurām ir lielāks risks, noteikšanā, kā arī vecuma ietekmē uz kodeīna metabolismu ir neskaidrības, kā *PRAC* uzskatīja, ja jaundzimušie, zīdaiņi un jauni bērni ir visjutīgākie pret opioīdu toksicitāti un tādēļ ir dzīvību apdraudoša elpošanas nomākuma īpašs risks. *PRAC* ņēma vērā, ka bērniem, kuri ir vecāki par 12 gadiem, par kodeīna metabolismu atbildīgā enzīmu sistēma ir salīdzināma ar pieauguša cilvēka metabolismu.

PRAC vēl ņēma vērā, ka bērniem biežāk sastopamais klepus cēlonis ir ar elpošanas trakta augšdaļas infekcijām saistīts klepus. Lielāko daļu no bērnu elpceļu infekcijām ar klepu izraisa vīrusu infekcijas, kas ir pašlimitējošas un ilgs tikai dažas dienas, bet hroniska klepus gadījumā jāārstē pamatslimība^{2,3}

² American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 'Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children', *Pediatrics* 1997;99:918-20.

(American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). Ar šādu klīnisko ainu nav paredzams, ka kodeīna lietošanai būs nozīmīgs ieguvums, bet noteiktajiem riskiem var būt smagas sekas. Pamatojoties uz visu iepriekšminēto, PRAC ieteica ierobežojumus kodeīna lietošanai klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai pediatrikā populācijā. PRAC izlēma, ka bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem, ir īpašs dzīvību apdraudoša elpošanas nomākuma risks, un tādēļ kodeīna lietošana bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem, ir kontrindicēta. Vēl PRAC izlēma, ka bērniem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem varētu būt pavājināta elpošanas funkcija, piemēram, neiromuskulāri traucējumi, smagas sirds vai elpošanas slimības, augšējo elpceļu vai plaušu infekcijas, vairākas traumas vai lielas ķirurģiskas manipulācijas laikā, kodeīnu nav ieteicams lietot, jo šie faktori var pastiprināt morfīna toksicitātes simptomus.

Turklāt PRAC vēl ieteica kodeīna lietošanai klepus un/vai saaukstēšanās simptomātiskai ārstēšanai vēl piemērot attiecīgos riska mazināšanas pasākumus no iepriekšējās pārskatīšanas¹. Tostarp ir kontrindikācija jebkura vecuma pacientiem, kuri ir strauji CYP2D6 metabolizētāji, un sievietes visos vecumos, kurām ir zīdīšanas periods. Šajā sakarā PRAC atzīmēja, ka visām pieaugušajiem apstiprinātām kodeīnu saturošām zālēm neatkarīgi no indikācijām, marķējumā jāiekļauj šīs kontrindikācijas. Tādēļ PRAC iesaka ES dalībvalstu nacionālajām kompetentajām iestādēm veikt nepieciešamās darbības, lai kodeīna zāļu, kas reģistrētas tikai pieaugušajiem, marķējumā atjauninātu kontrindikācijas.

Vēl PRAC norādīja, ka nejaušas pārdozēšanas (noteikti četri gadījumi) risku varētu samazināt bērniem neatveramu konteineru lietošana. Tādēļ visiem iekšķīgi lietojamām šķidrām, kodeīnu saturošām zālēm PRAC iesaka lietot bērniem neatveramus konteinerus.

Nemot vērā visu iepriekšminēto, PRAC secināja, ka kodeīnu saturošo zāļu, kas indicētas klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai bērniem, ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu informācijas ierobežojumu, kontrindikāciju, brīdinājumu sadaļās kā arī citas III pielikumā norādītās izmaiņas.

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru par kodeīnu saturošu zāļu, kas paredzētas klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai bērniem, farmakovigilances datiem;
- PRAC pārskatīja visus datus, kas ir pieejami par kodeīnu saturošu zāļu, ko lieto klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai bērniem, drošumu un efektivitāti saistībā ar opioīdu toksiskuma risku. Tostarp bija reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildes, publicētie literatūras dati, kas ir kļuvuši pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, kā arī konsultācijas ar veselības aprūpes profesionāļiem un citiem ekspertiem.
- PRAC uzskatīja, kodeīna efektivitāti klepus un saaukstēšanās gadījumos pierādījumi ir ierobežoti un ka šie stāvokļi parasti ir pašlimitējoši. Nepārejošu hronisku klepu pediatrikiem pacientiem ārstēšanas vadlīnijās iesaka ārstēt pamatojoties uz etioloģiju.
- PRAC pārskatīja pieejamos pierādījumus, īpaši smagu blakusparādību risku, ko bērniem izraisa opioīdu toksiskums, slimības īpašības un klīnisko ekspertu viedokļus un secināja, ka kodeīnu saturošu zāļu lietošana klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai pediatriškai populācijai nav ieteicama.

³ American Academy of Pediatrics. AAP Publications Retired or Reaffirmed, October 2006. Pediatrics 2007;119(2):405.

- Turklāt *PRAC* secināja, ka jaunākie pierādījumi liecina, ka bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadiem, ir īpašs dzīvību apdraudoša elpošanas nomākuma risks, un tādēļ secināja, a bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem, kodeīnu saturošu zāļu lietošana klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai ir kontrindicēta. Vēl *PRAC* secināja, ka kodeīnu nav ieteicams lietot bērniem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem ir pavājināta elpošanas funkcija.
- *PRAC*, saskaņā ar kodeīna pārskatīšanā sāpju mazināšanai bērniem ieviestajiem ierobežojumiem, vēl secināja, ka visas kodeīnu saturošās zālēm, kas paredzētas klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai, kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā, kā arī pacientiem, kuri ir strauji CYP2D6 metabolizētāji.

Secīgi *PRAC* secināja, ka kodeīnu saturošo zāļu, kas indicētas klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai bērniem, ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu informācijas ierobežojumu un brīdinājumu sadaļās, kā arī citas.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām kodeīnu saturošām zālēm bērniem, kas paredzētas klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai kas minētas I pielikumā, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

2 – Detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no *PRAC* rekomendācijām

Izskatot *PRAC* rekomendācijas, *CMDh* piekrita vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un rekomendāciju pamatojumam.

Tomēr, pārskatot ieteikto kontrindikāciju, kas attiecas uz kodeīna lietošanu klepus un/vai saaukstēšanās ārstēšanai bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem, *CMDh* secināja, ka dažas reģistrācijas apliecības var būt jāanulē. Tādēļ papildus *PRAC* ieteikumam par reģistrācijas apliecības izmaiņām, *CMDh* piekrita, ka ja reģistrācijas apliecību nav iespējams mainīt saskaņā ar *CMDh* vienošanos, dalībvalstis var apsvērt konkrētās reģistrācijas apliecības atcelšanu.

Vēl *CMDh* secināja, ka zāļu apraksta 4.2. un 4.6. apakšpunktos un Lietošanas instrukcijas 2. sadaļā piedāvāto frāzējumu nedaudz jāmaina, lai atvieglotu praktisko ieviešanu nacionālā līmenī, ņemot vērā procedūrā ietvertu kombinēto zāļu diapazonu. Tādēļ kad vien šajās zāļu apraksta sadaļās tiek pieminēts kodeīns un citas aktīvās vielas, frāzējumu maina, lai tajā ietvertu šo zāļu reģistrētos nosaukumus (nevis INN kodeīns).

CMDh atzīmēja, ka atbilstoši *PRAC* ieteikumiem, visām pieaugušajiem paredzētajām kodeīnu saturošām zālēm, neatkarīgi no indikācijas, kodeīnu nedrīkst lietot zīdīšanas laikā. Tādēļ, nacionālā līmenī jāpārdomā, lai attiecīgā reģistrācijas apliecības turētāja iesniegtās izmaiņas šai kontrindikācijai apstiprinātu tikai pieaugušajiem.

Vēl *CMDh* norādīja, ka nejaušas pārdozēšanas (noteikti četri gadījumi) risku varētu samazināt, ja visām iekšķīgi lietojamām šķidrām, kodeīnu saturošām zālēm, bērniem neatveramu konteineru lietošana. Tādēļ kodeīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāapspriež mazināšanas pasākumu piemērotība viņu teritorijā, kopā ar Nacionālajām atbildīgajām iestādēm un dalībvalstīm.

CMDh atzinums

CMDh ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem, un uzskata, ka reģistrācijas apliecības ir jāmaina.

Šīs vienošanās ieviešanas laika grafiks ir aprakstīts IV pielikumā.