

Anexo II

**Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos
para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC**

Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

A codeína, também conhecida como metilmorfina, liga-se a recetores μ -opioides para produzir analgesia e euforia, bem como depressão respiratória, miose e motilidade gástrica reduzida. Além da sua utilização como um analgésico para o alívio da dor, é também utilizada para o tratamento sintomático da tosse e/ou constipação.

A codeína foi submetida a um procedimento de consulta, nos termos do artigo 31.º, junto do PRAC em 2013¹, quando utilizada para o alívio da dor na população pediátrica (doravante designada «crianças»), devido a preocupações sobre a toxicidade do opioide e a falta de medidas consistentes de minimização dos riscos surgidas no seguimento de casos descritos na literatura de depressão respiratória fatal ou potencialmente fatal, quando a codeína foi administrada a crianças após a realização de adenoidectomia/amigdalectomia para o tratamento da apneia obstrutiva do sono.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis na altura, o PRAC concluiu que a codeína continuava a ser um analgésico eficaz para o tratamento da dor aguda moderada não considerada passível de alívio por outros analgésicos em crianças com idade superior a 12 anos. O PRAC concluiu ainda que a codeína deve ser contraindicada em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos submetidos a amigdalectomia e/ou adenoidectomia para o tratamento da síndrome de apneia obstrutiva do sono, bem como em mulheres a amamentar e em doentes que se sabe serem metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6. O PRAC considerou igualmente que a utilização da codeína no alívio da dor pode estar associada a acontecimentos adversos graves de toxicidade do opioide devido ao metabolismo variável e imprevisível da codeína em morfina, sobretudo na população pediátrica com idade inferior a 12 anos e que, por conseguinte, a codeína não deve ser utilizada nesta população. Da mesma forma, não se recomendou a utilização da codeína em crianças cuja respiração poderá estar comprometida, incluindo crianças com doenças neuromusculares, doenças cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, traumatismos múltiplos ou extensos procedimentos cirúrgicos. Pode haver um agravamento dos sintomas de toxicidade da morfina nesses contextos.

A presente consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE diz respeito à utilização da codeína em doentes pediátricos para as indicações tosse e/ou constipação, tal como desencadeada em 2 de abril de 2014 pela autoridade nacional competente da Alemanha (BfArM), devido à aplicabilidade das medidas de risco acima indicadas também para estas indicações.

O PRAC iniciou uma revisão da relação risco-benefício da codeína no tratamento da tosse e/ou constipação em doentes pediátricos. Todos os medicamentos contendo codeína aprovados para o tratamento da tosse e/ou constipação na população pediátrica, incluindo os medicamentos simples ou de associação autorizados na União Europeia, estão incluídos nesta revisão.

O PRAC avaliou todos os dados disponíveis obtidos em diferentes fontes: ensaios clínicos, estudos observacionais, meta-análises, dados de pós-comercialização no mercado e dados adicionalmente publicados na literatura sobre a utilização de medicamentos contendo codeína em crianças para o tratamento da tosse e/ou constipação. O PRAC teve também em conta a base dados de farmacovigilância europeia (Eudravigilance), um estudo de utilização do medicamento dos padrões de prescrição de codeína, e realizou uma consulta com as organizações europeias dos profissionais de saúde e com o Comité Pediátrico (PDCO).

¹ Consulta de farmacovigilância, nos termos do artigo 31.º, para a codeína utilizada no tratamento da dor em doentes pediátricos (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

A tosse é uma resposta reflexa a uma irritação mecânica, química ou inflamatória da árvore traqueobrônquica. A tosse tem a função fisiológica de limpar as vias aéreas de material obstrutivo ou irritante ou de alertar para substâncias nocivas no ar inspirado.

A codeína suprime o reflexo da tosse por meio de um efeito direto no centro da tosse na medula. No entanto, existem poucos dados clínicos na literatura médica para apoiar a eficácia da codeína no tratamento sintomático da tosse e/ou constipação, dado que as evidências atuais não consideram que a codeína seja mais eficaz do que o placebo na tosse aguda em crianças.

No geral, apenas foi possível identificar quatro estudos publicados que analisaram a utilização de medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse em crianças. Dois estudos (Kelly et al, 1963 e Jaffe et al, 1983), que não incluíram um grupo de controlo com placebo, sugeriram que a codeína não tinha uma eficácia superior aos de outros antitússicos, mas que a incidência dos efeitos secundários no grupo da codeína era maior do que no grupo de comparação. Um ensaio clínico aleatorizado (Jaffe G et al, 1983) e um estudo epidemiológico (De Blasio F et al, 2012) não demonstraram um efeito significativo do tratamento com codeína na tosse e/ou constipação em crianças. Além disso, um outro ensaio clínico aleatorizado (Taylor et al, 1993) em crianças, com codeína, com dextrometorfano como comparador ativo e um grupo de placebo, demonstrou que nem a codeína nem o dextrometorfano foram significativamente superiores ao placebo no tratamento sintomático da tosse em crianças com idade inferior a 12 anos. Em 2012, o estudo da autoria de Taylor et al foi incluído numa revisão da Cochrane de medicamentos não sujeitos a receita médica/de venda livre para o tratamento da tosse aguda em crianças e adultos em ambientes de ambulatório. Esta avaliação identificou adicionalmente dois estudos controlados aleatorizados, nos quais a codeína foi testada em adultos (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): a codeína não foi considerada mais eficaz do que o placebo.

Os dados de eficácia são, por conseguinte, limitados, sem estudos científicos recentes devidamente estabelecidos e controlados que sustentem claramente o benefício da codeína nas indicações aprovadas para a tosse e/ou constipação na população pediátrica.

A codeína é convertida em morfina no organismo pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6), uma enzima que apresenta polimorfismo genético. Os indivíduos são normalmente classificados como metabolizadores fracos (MF), extensos (ME) ou ultrarrápidos (MU) consoante a atividade da enzima. Enquanto os ME ou os MU estão em risco de toxicidade por morfina, os MF poderão apresentar um risco maior de ausência de efeito terapêutico. O metabolismo imprevisível e variável da codeína em crianças, regido pelo polimorfismo da CYP2D6, pode fazer com que algumas crianças apresentem acontecimentos adversos graves relacionados com a morfina, tais como dificuldades respiratórias ou depressão respiratória, mesmo dentro das doses recomendadas. Por conseguinte, isto continua a representar um risco de segurança variável em todos os grupos etários pediátricos. Uma revisão de casos graves e fatais em doentes pediátricos a partir da literatura, de bases de dados de farmacovigilância global e de autoridades reguladoras sugere que os efeitos depressores respiratórios da codeína podem influenciar a ocorrência de complicações respiratórias. O risco de toxicidade do opioide é especialmente acentuado entre os MU, devido às consequências graves de depressão respiratória.

No total, foram identificadas na literatura publicada catorze notificações de intoxicação por codeína em crianças, relacionadas com o tratamento da tosse e infeção respiratória. Uma revisão destes casos indicou que quatro deles foram fatais. Os demais casos foram todos potencialmente fatais, mas resultaram em plena recuperação. A idade das crianças variou entre os 17 dias e os 6 anos de idade. As análises de dados da base de dados Eudravigilance identificaram um total de 50 notificações de casos que poderiam estar relacionados com a toxicidade do opiáceo, 31 dos quais ocorreram em crianças com idades inferiores a 6 anos (incluindo 4 casos fatais), 7 em crianças com idades superiores a 6 anos e inferiores a 12 anos (incluindo um caso fatal), e os restantes 12 casos em crianças com

idades superiores a 12 e inferiores a 18 anos (incluindo um caso fatal). No geral, a maioria (38/50) dos casos ocorreu em doentes com idade inferior a 12 anos, e 6 foram casos fatais.

Embora reconhecendo que se mantêm incertezas quanto à identificação de populações pediátricas específicas em situação de maior risco e ao impacto da idade no metabolismo da codeína, o PRAC considerou que os recém-nascidos, os lactentes e as crianças pequenas poderiam ser mais vulneráveis à toxicidade do opioide e, por conseguinte, estar numa situação de risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal. O PRAC teve em conta que os sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo da codeína em crianças com idade superior a 12 anos podem ser considerados comparáveis aos dos adultos.

O PRAC também observou que a tosse associada a infeções do trato respiratório superior é a causa dominante da tosse em crianças. A grande maioria das infeções respiratórias com tosse na infância é causada por infeções virais, que são autolimitadas e duram apenas alguns dias, enquanto que, no caso de tosse crónica, o tratamento deve ser direcionado para a doença subjacente^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). Em tais situações clínicas, não se espera que a utilização da codeína tenha algum benefício significativo, sendo que os riscos identificados podem ter consequências graves. Com base no exposto acima, o PRAC recomendou restrições à utilização da codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação na população pediátrica. O PRAC considerou que crianças com idade inferior a 12 anos estão em risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal e, por conseguinte, é contraindicada a utilização de codeína em crianças com idade inferior a 12 anos. O PRAC considerou ainda que, em crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos nas quais a função respiratória pode estar comprometida, incluindo aquelas com doenças neuromusculares, doenças cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, traumatismos múltiplos ou extensos procedimentos cirúrgicos, a codeína não é recomendada, porque estas patologias podem agravar os sintomas de toxicidade da morfina.

Além disso, o PRAC recomendou ainda que as medidas de minimização dos riscos do procedimento de consulta anterior deverão também aplicar-se à utilização da codeína no tratamento sintomático da tosse e/ou constipação. Isto incluiu a contraindicação em doentes de todas as idades reconhecidamente metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 e em mulheres de todas as idades a amamentar. Neste contexto, o PRAC constatou que todos os medicamentos aprovados contendo codeína para adultos, independentemente da indicação, devem ter estas contraindicações incluídas na rotulagem. Por conseguinte, o PRAC convida as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros da UE a tomarem as medidas necessárias para que a rotulagem dos medicamentos com codeína aprovados apenas para adultos seja atualizada com as contraindicações.

O PRAC considerou igualmente que o risco de sobredosagem acidental (quatro casos identificados) poderá ser minimizado através da utilização de recipientes com fecho de segurança para crianças. Por conseguinte, o PRAC recomenda recipientes com fecho de segurança para crianças para todos os medicamentos contendo codeína em formulações líquidas orais.

Tendo em conta todos os pontos anteriores, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo codeína indicados para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças permanece favorável, sujeita às restrições, contraindicações, advertências e outras alterações acordadas na informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III do parecer.

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.

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância para os medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças.
- O PRAC avaliou dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia dos medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças relativamente ao risco de toxicidade do opioide. Tal incluiu as respostas fornecidas pelo titular da AIM e os dados bibliográficos publicados disponíveis desde a concessão inicial das autorizações de introdução no mercado.
- O PRAC concluiu que são limitadas as evidências que suportam a eficácia da codeína na tosse e constipação e que, de um modo geral, estas são patologias autolimitadas. As normas orientadoras do tratamento recomendam o tratamento da tosse crónica persistente em doentes pediátricos com base na etiologia.
- O PRAC, após ter analisado a evidência disponível e, em particular, o risco de reações adversas graves de toxicidade do opioide em crianças, a natureza da doença e as opiniões dos especialistas clínicos, considerou que a utilização de medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação na população pediátrica não é recomendada.
- Além disso, o PRAC considerou que as evidências atuais sugerem que as crianças com idade inferior a 12 anos têm um risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal e, por conseguinte, concluiu que a utilização de medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação é contraindicada em crianças com idade inferior a 12 anos. O PRAC considerou ainda que, em crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 18 com função respiratória comprometida, a utilização da codeína não é recomendada.
- O PRAC, em consonância com as restrições introduzidas durante a consulta da codeína para o alívio da dor em crianças, concluiu igualmente que todos os medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação devem ser contraindicados em mulheres a amamentar, bem como em doentes reconhecidamente metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6.

Consequentemente, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças permanece favorável, sujeita à inclusão das restrições, advertências e outras alterações acordadas da informação do medicamento.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças identificados no Anexo I e para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

2 – Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação.

Contudo, o CMDh considerou que, tendo em conta a contraindicação recomendada da utilização da codeína para o tratamento da tosse e/ou constipação em crianças com idade inferior a 12 anos, é possível que algumas Autorizações de Introdução no Mercado tenham de ser revogadas. Por conseguinte, além da recomendação do PRAC no sentido da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado, o CMDh acordou também que, no caso de não ser possível alterar uma Autorização de Introdução no Mercado em consonância com os termos do acordo do CMDh, os Estados-Membros podem considerar a revogação da dita Autorização de Introdução no Mercado.

Além disso, o CMDh considerou ser necessário introduzir alterações menores na redação proposta nas Secções 4.2 e 4.6 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e na Secção 2 do Folheto Informativo (FI) de modo a simplificar a implementação prática a nível nacional, tendo em conta a gama de medicamentos de associação incluídos no procedimento. Por conseguinte, sempre que for feita referência à codeína nestas secções do RCM e o medicamento for uma associação de codeína e outras substâncias ativas, a redação deve ser alterada para incluir o nome de fantasia destes medicamentos, em vez da DCI «codeína».

Além disso, o CMDh observou, conforme indicado pelo PRAC, que a contraindicação em mulheres de todas as idades a amamentar deve também aplicar-se a todos os medicamentos contendo codeína aprovados para adultos, e independentemente da indicação. Por conseguinte, a nível nacional, esta contraindicação deve ser incluída na rotulagem dos medicamentos com codeína aprovados apenas para adultos, através do pedido de alteração apresentado pelos respetivos titulares das autorizações de introdução no mercado.

O CMDh também considerou que o risco de sobredosagem acidental (quatro casos identificados) poderá ser minimizado através da utilização de recipientes com fecho de segurança para crianças para todos os medicamentos contendo codeína em formulação líquida por via oral. Por conseguinte, os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo codeína em formulações orais devem discutir com as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros a aplicabilidade desta medida de minimização no seu território.

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e concordou que a(s) autorização(ões) de introdução no mercado deve(m) ser revogada(s) ou alterada(s), conforme aplicável.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo IV.