

Príloha II

Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Kodeín, známy aj ako metylmorfín, sa viaže na μ -opioidné receptory, čo vedie k analgézii a eufórii, tiež k respiračnému útlmu, mióze a zníženej pohyblivosti žalúdka. Okrem toho, že sa používa ako analgetikum na zmiernenie bolesti, používa sa aj na symptomatickú liečbu kašľa a/alebo nádchy.

Kodeín bol v roku 2013 predmetom postúpenia veci výboru PRAC podľa článku 31¹ pri použití na zmiernenie bolesti v pediatrickej populácii (ďalej „deti“) z dôvodu výhrad týkajúcich sa opioidnej toxicity a nedostatočných konzistentných opatrení na minimalizovanie rizika, ktoré boli vznesené na základe prípadov smrteľného alebo život ohrozujúceho respiračného útlmu opísaných v literatúre, keď sa kodeín podával deťom po adenoidektómii/tonzilektómii kvôli obštrukčnému spánkovému apnoe.

Po zvážení všetkých údajov, ktoré boli v tom čase dostupné, výbor PRAC dospel k záveru, že kodeín je naďalej účinné analgetikum na liečbu akútnej, stredne závažnej bolesti u detí starších ako 12 rokov, ktorú nie je možné zmierniť inými analgetikami. Výbor PRAC okrem toho dospel k záveru, že kodeín sa má kontraindikovať u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov, podstupujúcich tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe, a tiež u žien počas dojčenia a u pacientov, o ktorých je známe, že majú ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6. Výbor PRAC tiež usúdil, že použitie kodeínu na zmiernenie bolesti môže súvisieť so závažnými nežiaducimi udalosťami opioidnej toxicity zapríčinennej premenlivým a nepredvídateľným metabolizmom kodeínu na morfín, najmä u detí mladších ako 12 rokov, a preto sa kodeín nemá používať v tejto populácii. Kodeín sa neodporúča používať ani u detí, ktoré môžu mať poruchu dýchania vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Symptómy morfínovej toxicity môžu byť v týchto podmienkach zvýšené.

Aktuálne postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/EC sa týka použitia kodeínu u pediatrických pacientov na indikácie kašeľ a/alebo nádcha, ktoré 2. apríla 2014 začal príslušný vnútroštátny orgán v Nemecku (BfArM) kvôli aplikovateľnosti uvedených opatrení na minimalizovanie rizika aj na tieto indikácie.

Výbor PRAC začal preskúvanie pomeru prínosu a rizika kodeínu pri liečbe kašľa a/alebo nádchy u pediatrických pacientov. Toto preskúvanie sa týka všetkých liekov obsahujúcich kodeín, ktoré sú povolené na liečbu kašľa a/alebo nádchy u detí vrátane jednozložkových a kombinovaných liekov povolených v Európskej únii.

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z rôznych zdrojov: klinické skúšania, pozorovacie štúdie, meta-analýzy, údaje po uvedení na trh a ďalšie údaje z publikovanej literatúry o používaní liekov obsahujúcich kodeín u detí na liečbu kašľa a/alebo nádchy. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie údaje z európskej farmakovigilančnej databázy (Eudragilance), štúdiu o používaní lieku skúmajúcu vzorce predpisovania kodeínu a konzultoval s európskymi organizáciami zdravotníckych pracovníkov a s Pediatrickým výborom (PDCO).

Kašeľ je reflexná reakcia na mechanické, chemické alebo zápalové podráždenie tracheobronchiálneho stromu. Kašeľ slúži ako fyziologická funkcia na vyčistenie dýchacích ciest od obštrukčnej alebo dráždivkej látky, alebo ako upozornenie na škodlivé látky vo vdýchnutom vzduchu.

Kodeín potláča reflex kašľa tak, že priamo pôsobí na centrum kašľa v mieche. V lekárskej literatúre je však k dispozícii málo klinických údajov na podporu účinnosti kodeínu pri symptomatickej liečbe kašľa a/alebo nádchy, keďže na základe súčasných dôkazov kodeín nie je pri akútnom kašli u detí účinnejší ako placebo.

¹ Farmakovigilančné postúpenie veci podľa článku 31 pre kodeín používaný na manažment bolesti u pediatrických pacientov (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

Celkovo boli identifikované len štyri publikované štúdie skúmajúce použitie liekov obsahujúcich kodeín na liečbu kašľa u detí. Z dvoch štúdií (Kelly a kol., 1963 a Jaffe a kol., 1983), ktoré nezahŕňali kontrolnú skupinu užívajúcu placebo, vyplýva, že účinnosť kodeínu nebola vyššia ako účinnosť iných antitusík, ale výskyt vedľajších účinkov v skupine užívajúcej kodeín bol vyšší ako v skupine užívajúcej porovnávací liek. Randomizovaným klinickým skúšaním (Jaffe G a kol., 1983) a epidemiologickou štúdiou (De Blasio F a kol., 2012) sa nepreukázal významný účinok kodeínovej liečby kašľa a/alebo nádchy u detí. Okrem toho, sa na základe iného randomizovaného klinického skúšania (Taylor a kol., 1993) kodeínu na deťoch, v ktorom bol použitý dextrometorfán ako účinný porovnávací liek a ktoré zahŕňalo skupinu užívajúcu placebo, preukázalo, že kodeín ani dextrometorfán pri symptomatickej liečbe kašľa u detí mladších ako 12 rokov neboli významne lepšie ako placebo. V roku 2012 bola do Cochranovho preskúmania liekov bez lekárskeho predpisu/vo voľnom predaji (OTC) na akútny kašeľ u detí a dospelých v ambulantných podmienkach zahrnutá štúdia Taylora a kol.; v rámci tohto preskúmania boli identifikované tiež dve randomizované kontrolované skúšania, v ktorých bol kodeín testovaný u dospelých (Eccles a kol., 1992; Freestone C, 1997): zistilo sa, že kodeín nie je účinnejší ako placebo.

Údaje o účinnosti sú preto obmedzené a nie sú k dispozícii nové a overené kontrolované vedecké štúdie, ktorými by sa jasne podporil prínos kodeínu v schválených indikáciách na kašeľ a/alebo nádchu pre deti.

Kodeín sa v tele mení na morfín prostredníctvom cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6), enzýmu, ktorý prejavuje genetický polymorfizmus. Ľudia sú v závislosti od aktivity enzýmu klasifikovaní ako slabí (PM), extenzívni (EM) alebo ultrarýchli metabolizéri (UM). Zatiaľ čo osoby s EM alebo UM majú riziko morfínovej toxicity, osoby s PM môžu mať zvýšené riziko nedostatočného terapeutického účinku. Nepredvídateľný a premenlivý metabolizmus kodeínu u detí, ktorý je riadený polymorfizmom enzýmu CYP2D6, môže zapríčiniť, že u niektorých detí sa vyskytnú závažné nežiaduce udalosti súvisiace s morfínom, ako sú dýchacie ťažkosti alebo respiračný útlm, dokonca aj pri odporúčaných dávkach. To stále predstavuje premenlivé bezpečnostné riziko vo všetkých pediatrických vekových skupinách. Z preskúmania závažných a smrteľných prípadov u pediatrických pacientov z literatúry, globálnych farmakovigilančných databáz a údajov regulačných orgánov vyplýva, že účinky kodeínu spôsobujúce respiračný útlm môžu ovplyvniť výskyt respiračných komplikácií. Riziko opioidnej toxicity je mimoriadne výrazné v prípade osôb s UM vzhľadom na závažné následky respiračného útlmu.

V publikovanej literatúre bolo identifikovaných celkovo štrnásť prípadov intoxikácie kodeínom u detí súvisiacej s liečbou kašľa a respiračnej infekcie. Pri skúmaní týchto prípadov sa zistilo, že štyri prípady boli smrteľné. Všetky ostatné prípady boli život ohrozujúce, skončili sa však úplným uzdravením. Vek týchto detí bol od 17 dní do 6 rokov. Na základe analýz údajov z databázy Eudravigilance bolo identifikovaných celkovo 50 prípadových hlásení, ktoré mohli súvisieť s opiátovou toxicitou; 31 prípadov sa vyskytlo u detí mladších ako 6 rokov (vrátane 4 smrteľných prípadov), 7 prípadov sa vyskytlo u detí starších ako 6 rokov, ale mladších ako 12 rokov (vrátane 1 smrteľného prípadu) a zvyšných 12 prípadov sa vyskytlo u detí starších ako 12 rokov, ale mladších ako 18 rokov (vrátane 1 smrteľného prípadu). Väčšina (38/50) týchto prípadov sa vyskytla u pacientov mladších ako 12 rokov a 6 prípadov bolo smrteľných.

Aj keď výbor PRAC uznal, že sú stále nejasnosti v súvislosti s identifikáciou konkrétnych pediatrických populácií s vyšším rizikom, a v súvislosti s vplyvom veku na metabolizmus kodeínu, dospel k názoru, že novorodenci, batolatá a malé deti môžu byť citlivejšie na opioidnú toxicitu, a preto majú mimoriadne riziko život ohrozujúceho respiračného útlmu. Výbor PRAC vzal na vedomie, že enzymatické systémy zodpovedné za metabolizmus kodeínu u detí starších ako 12 rokov sa môžu považovať za porovnateľné s enzymatickými systémami u dospelých.

Výbor PRAC tiež poznamenal, že kašeľ súvisiaci s infekciami horných dýchacích ciest je hlavnou príčinou kašľa u detí. Veľká väčšina respiračných infekcií s kašľom u detí je zapríčinená vírusovými infekciami, ktoré odznejú bez liečby a trvajú len niekoľko dní, zatiaľ čo v prípade chronického kašľa má byť liečba zameraná na základné ochorenie^{2,3} (Americká akadémia Pediatrického výboru pre lieky 1997, Americká akadémia pediatrie, staré publikácie alebo znova potvrdené publikácie AAP 2006). V takýchto klinických podmienkach sa neočakáva, že použitie kodeínu bude významným prínosom, zatiaľ čo identifikované riziká môžu mať závažné následky. Na základe všetkých uvedených skutočností výbor PRAC odporučil obmedzenia pre použitie kodeínu na kašeľ a/alebo nádchu u detí. Výbor PRAC usúdil, že deti mladšie ako 12 rokov majú mimoriadne riziko život ohrozujúceho respiračného útlmu, a preto kontraindikoval použitie kodeínu u detí mladších ako 12 rokov. Výbor PRAC tiež usúdil, že u detí vo veku od 12 do 18 rokov, ktoré by mohli mať poruchu respiračnej funkcie vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi sa kodeín neodporúča, keďže tieto stavy môžu zhoršiť symptómy morfínovej toxicity.

Výbor PRAC tiež odporučil, aby sa príslušné opatrenia na minimalizovanie rizika z predchádzajúceho postúpenia veci aplikovali aj na použitie kodeínu pri symptomatickej liečbe kašľa a/alebo nádchy. To zahŕňalo kontraindikáciu u pacientov v akomkoľvek veku, o ktorých je známe, že majú ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6, a u žien v akomkoľvek veku, ktoré dojčia. V tejto súvislosti výbor PRAC poznamenal, že všetky lieky obsahujúce kodeín povolené pre dospelých majú mať tieto kontraindikácie uvedené v označení obalu bez ohľadu na indikáciu. Výbor PRAC preto navrhuje, aby príslušné vnútroštátne orgány členských štátov EÚ uskutočnili potrebné kroky na aktualizovanie označenia obalu pre lieky obsahujúce kodeín povolené len pre dospelých týmito kontraindikáciami.

Výbor PRAC tiež usúdil, že riziko náhodného predávkovania (štyri identifikované prípady) môže byť minimalizované použitím detských bezpečnostných balení (CRC). Výbor PRAC preto odporúča detské bezpečnostné balenia (CRC) pre všetky perorálne tekuté lieky obsahujúce kodeín.

Na základe všetkých uvedených skutočností výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce kodeín indikované na kašeľ a/alebo nádchu u detí ostáva priaznivý pod podmienkou schválených obmedzení, kontraindikácií, upozornení a iných zmien v informáciách o výrobku uvedených v prílohe III k tomuto stanovisku.

Celkový záver a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre lieky obsahujúce kodeín na liečbu kašľa a/alebo nádchy u detí,
- výbor PRAC vzal na vedomie dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich kodeín na liečbu kašľa a/alebo nádchy u detí týkajúce sa rizika opioidnej toxicity. Tieto údaje zahŕňali odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh, údaje z publikovanej literatúry, ktoré sú dostupné od vydania pôvodných povolení na uvedenie na trh a konzultáciu so zdravotníkmi pracovníkmi a inými expertmi,
- výbor PRAC usúdil, že dôkazy, ktorými sa podporuje účinnosť kodeínu pri kašli a nádche, sú obmedzené a že tieto stavy zvyčajne odznejú bez liečby. Usmernenia k liečbe odporúčajú liečbu pretrvávajúceho chronického kašľa u pediatrických pacientov na základe etiológie,

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.

- výbor PRAC preskúmal dostupné dôkazy, najmä riziko závažných nežiaducich reakcií opioidnej toxicity u detí, povahu tohto stavu a názory klinických expertov a usúdil, že použitie liekov obsahujúcich kodeín na liečbu kašľa a/alebo nádchy u detí sa neodporúča,
- výbor PRAC tiež usúdil, že zo súčasných dôkazov vyplýva, že deti mladšie ako 12 rokov majú mimoriadne riziko život ohrozujúceho respiračného útlmu, a preto dospel k záveru, že použitie liekov obsahujúcich kodeín na liečbu kašľa a/alebo nádchy u detí mladších ako 12 rokov je kontraindikované. Výbor PRAC ďalej usúdil, že u detí vo veku od 12 do 18 rokov s poruchou respiračnej funkcie sa použitie kodeínu neodporúča,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že všetky lieky obsahujúce kodeín na liečbu kašľa a/alebo nádchy sa majú kontraindikovať u žien, keď dojčia, a tiež u pacientov, o ktorých je známe, že majú ultrarýchly metabolizmus enzýmu CYP2D6, a to v súlade s obmedzeniami zavedenými počas postúpenia vecí týkajúcej sa kodeínu na zmiernenie bolesti u detí.

Výbor PRAC teda dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce kodeín na kašeľ a/alebo nádchu u detí ostáva priaznivý s podmienkou uvedenia obmedzení, upozornení a ďalších schválených zmien v informáciách o výrobku.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kodeín na kašeľ a/alebo nádchu u detí uvedené v prílohe I, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

2 – Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania.

Koordinačná skupina CMDh však usúdila, že vzhľadom na odporúčanú kontraindikáciu použitia kodeínu na kašeľ a/alebo nádchu u detí mladších ako 12 rokov sa niektoré povolenia na uvedenie na trh možno budú musieť zrušiť. Teda okrem odporúčania výboru PRAC týkajúceho sa zmeny v povoleniach na uvedenie na trh, koordinačná skupina CMDh súhlasila tiež s tým, že ak sa povolenie na uvedenie na trh nemôže zmeniť v súlade s požiadavkami koordinačnej skupiny CMDh na zhodu, členské štáty môžu zvážiť zrušenie takéhoto povolenia na uvedenie na trh.

Koordinačná skupina CMDh tiež usúdila, že je potrebná menšia zmena v znení navrhnutom pre časť 4.2 a 4.6 v súhrne charakteristických vlastností lieku a pre časť 2 v písomnej informácii pre používateľa na uľahčenie praktického plnenia na vnútroštátnej úrovni s ohľadom na rozsah kombinovaných výrobkov, ktorých sa postup týka. Preto vždy, keď sa v týchto častiach súhrnov charakteristických vlastností lieku vyskytuje odkaz na kodeín a liek je kombináciou kodeínu a iných účinných látok, znenie je zmenené tak, aby obsahovalo vymyslený názov týchto liekov namiesto INN „kodeín“.

Koordinačná skupina CMDh okrem toho poznamenala, že podľa odporúčania výboru PRAC sa má kontraindikácia u žien v akomkoľvek veku, ktoré dojčia, aplikovať aj na všetky lieky obsahujúce kodeín povolené pre dospelých bez ohľadu na indikáciu. Tejto kontraindikácii je preto potrebné venovať pozornosť na vnútroštátnej úrovni, aby bola uvedená v označení obalu pre lieky obsahujúce kodeín povolené len pre dospelých prostredníctvom žiadosti o zmenu predloženej príslušnými držiteľmi povolenia na uvedenie na trh.

Koordinačná skupina CMDh tiež usúdila, že riziko náhodného predávkovania (štyri identifikované prípady) môže byť minimalizované použitím detských bezpečnostných balení (CRC) pre všetky perorálne tekuté lieky obsahujúce kodeín. Držitelia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce

kodeín v perorálnej forme preto musia diskutovať s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi v členských štátoch o aplikovateľnosti tohto opatrenia na minimalizovanie rizika na svojom území.

Zhoda koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a súhlasí s tým, že povolenie (povolenia) na uvedenie na trh sa má (majú) podľa potreby zrušiť alebo zmeniť.

Časový harmonogram na plnenie zhody je uvedený v prílohe IV.