

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen
till skillnaderna från PRAC:s rekommendation**

Vetenskapliga slutsatser och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

Kodein, även kallat metylmorfin, binder till μ -opioid-receptorer och ger analgesi och eufori, andningsdepression, mios och nedsatt gastrointestinal motilitet. Utöver dess användning som ett analgetikum vid lindring av smärta används det även vid symtomatisk behandling av hosta och/eller förkylning.

Kodein var föremål för en hänskjutning enligt artikel 31 till PRAC år 2013¹, i samband med att det användes vid smärtlindring i den pediatrika populationen (nedan kallad "barn"). Hänskjutningen föranleddes av uttryckta farhågor över opioidtoxicitet och brist på konsekventa riskminimeringsåtgärder efter fall som beskrivits i litteraturen av dödlig eller livshotande andningsdepression, när kodein gavs till barn efter adenoidektomi/tonsillektomi för obstruktiv sömnapné.

Efter att ha granskat alla uppgifter som var tillgängliga vid denna tidpunkt fann PRAC att kodein fortfarande var ett effektivt analgetikum för behandling av akut måttlig smärta hos barn över 12 år som man inte anser kan lindras med andra analgetika. PRAC fann även att kodein bör vara kontraindicerat hos pediatrika patienter under 18 år som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné syndrom samt hos kvinnor som ammar och hos patienter som man vet är ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare. PRAC fann även att användningen av kodein vid smärtlindring kan vara förknippad med allvarliga biverkningar av opioidtoxicitet till följd av den variabla och oförutsägbara metabolismen av kodein till morfin, särskilt i den pediatrika populationen under 12 år, varför kodein inte bör användas i denna population. På samma sätt rekommenderades det att kodein inte används till barn som löper risk att få påverkad andning, däribland barn med neuromuskulära störningar, allvarliga hjärt- eller andningstillstånd, övre luftvägs- eller lunginfektioner, multipelt trauma eller större kirurgiska ingrepp. Symtomen av morfintoxicitet kan vara förhöjda under dessa förhållanden.

Den aktuella hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG gäller användningen av kodein till pediatrika patienter för indikationerna hosta och/eller förkylning och inleddes den 2 april 2014 av den tyska nationella behöriga myndigheten (BfArM) eftersom ovanstående riskåtgärder också kan tillämpas på dessa indikationer.

PRAC inledde en granskning av nytta-riskförhållandet för kodein vid behandling av hosta och/eller förkylning hos pediatrika patienter. Alla läkemedel som innehåller kodein som godkänts för behandling av hosta och/eller förkylning i den pediatrika populationen, däribland produkter med en enda ingrediens och som ges i kombination som godkänts i EU, ingår i denna granskning.

PRAC granskade alla tillgängliga uppgifter från olika källor: kliniska prövningar, observationsstudier, metaanalyser, uppgifter efter godkännande för försäljning och andra publicerade litteratordata om användningen av kodeininnehållande produkter till barn för behandling av förkylning och/eller hosta. PRAC beaktade även data från den europeiska farmakovigilansdatabasen (Eudravigilance) och från en läkemedelsanvändningsstudie om kodeins förskrivningsmönster. Dessutom genomförde PRAC ett samråd med europeiska vårdpersonalorganisationer och med den pediatrika kommittén (PDCO).

Hosta är ett reflexmässigt svar på mekanisk, kemisk eller inflammatorisk irritation i trakeobronkialträdet. Hosta är en fysiologisk funktion för att rensa luftvägarna från blockerande eller irriterande material eller för att varna för skadliga substanser i den luft som andas in.

Kodein undertrycker hostreflexen genom att direkt påverka hostcentrat i medulla. Det finns dock begränsade kliniska data i den medicinska litteraturen som stödjer kodeins effekt vid symtomatisk

¹ Hänskjutning för säkerhetsövervakning enligt artikel 31 för kodein som används för att behandla smärta hos pediatrika patienter (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

behandling av hosta och/eller förkylning eftersom aktuella belägg inte styrker att kodein är effektivare än placebo för akut hosta hos barn.

Sammanlagt kunde endast fyra publicerade studier identifieras som undersökte användningen av läkemedel som innehåller kodein för behandling av hosta hos barn. Enligt två studier (Kelly et al, 1963 och Jaffe et al, 1983), som inte innefattade en placebo-kontrollgrupp, var inte effekten större för kodein än för de andra hostdämpande medlen, medan incidensen av biverkningar i kodeingruppen var högre än i komparatorgruppen. En randomiserad klinisk prövning (Jaffe G et al, 1983) och en epidemiologisk studie (De Blasio F et al, 2012) visade inte på någon signifikant effekt av behandlingen med kodein vid hosta och/eller förkylning hos barn. Dessutom visade en annan randomiserad klinisk prövning (Taylor et al, 1993) hos barn med kodein, dextrometorfan som aktiv komparator och en placebogrupp, att varken kodein eller dextrometorfan var signifikant bättre än placebo när det gäller symptomatisk behandling av hosta hos barn under 12 år. Under 2012 ingick studien av Taylor et al i en Cochrane-granskning av receptfria läkemedel för akut hosta hos barn och vuxna i öppenvården; denna granskning identifierade dessutom två randomiserade kontrollerade prövningar där kodein testades på vuxna (Eccles et al, 1992; Freestone C, 1997): kodein befanns inte vara effektivare än placebo.

Effektuppgifter är därför begränsade utan aktuella och väletablerade kontrollerade vetenskapliga studier som tydligt stödjer kodeins nytta vid de godkända indikationerna för hosta och/eller förkylning hos den pediatrika populationen.

Kodein omvandlas till morfin i kroppen av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), ett enzym som uppvisar genetisk polymorfism. Enskilda personer indelas vanligtvis i långsamma (PM, "poor"), snabba (EM, "extensive") eller ultrasnabba (UM, "ultra-rapid") metaboliserare, beroende på enzymets aktivitet. EM- eller UM-personer löper risk för morfintoxicitet, medan PM-personer kan löpa ökad risk för bristande behandlingseffekt. Den oförutsägbara och variabla metabolismen av kodein hos barn, som styrs av CYP2D6-polymorfism, kan få vissa barn att uppvisa svåra morfinrelaterade oönskade händelser såsom andningssvårigheter eller andningsdepression också inom de rekommenderade doserna. Därför fortsätter detta att vara en variabel säkerhetsrisk tvärs över samtliga pediatrika åldersgrupper. En granskning av svåra och fatala fall med pediatrika patienter från litteraturen, globala databaser för säkerhetsövervakning samt läkemedelsmyndigheter, tyder på att kodeins andningsdepressiva egenskaper kan påverka uppträdandet av andningskomplikationer. Risken för opioidtoxicitet är särskilt stor bland UM-personer till följd av dess svåra följder när det gäller andningsdepression.

Totalt fjorton rapporter om kodeinförgiftning hos barn i samband med behandling av hosta och luftvägsinfektion identifierades i den publicerade litteraturen. En granskning av dessa fall visade att fyra fall var dödliga. De återstående fallen var alla livshotande men ledde till fullständigt tillfrisknande. Barnens ålder varierade mellan 17 dagar och 6 år. Dataanalyser från Eudravigilance-databasen identifierade sammanlagt 50 fallrapporter som kan stå i samband med opiattoxicitet, av vilka 31 fall gällde barn under 6 år (däribland 4 fall med dödlig utgång), 7 fall hos äldre barn än 6 år och yngre barn än 12 år (däribland 1 fall med dödlig utgång) och de återstående 12 fallen gällde dem över 12 år och under 18 år (däribland 1 fall med dödlig utgång). Sammanlagt gällde de flesta av fallen (38 av 50) patienter under 12 år och 6 var fall med dödlig utgång.

PRAC bekräftade att osäkerhet kvarstod kring identifieringen av särskilda pediatrika populationer som löpte högre risk och påverkan av ålder på kodeinmetabolism, men ansåg att nyfödda, småbarn och yngre barn kan vara känsligare för opioidtoxicitet och därför löper särskild risk för livshotande andningsdepression. PRAC beaktade att de enzymatiska system som ansvarar för kodeins metabolism hos barn över 12 år kan betraktas som jämförbara med dem hos vuxna.

PRAC konstaterade även att hosta vid övre luftvägsinfektioner är den dominerande orsaken till hosta hos barn. De allra flesta luftvägsinfektioner med hosta i barndomen orsakas av virusinfektioner, som är självbegränsande och endast varar i ett fåtal dagar, medan behandlingen i fallet kronisk hosta bör

riktas mot den bakomliggande sjukdomen^{2,3} (American Academy of Paediatrics Committee on Drugs 1997, American Academy of Paediatrics, AAP publications retired or reaffirmed 2006). Under dessa kliniska förhållanden förväntas inte användningen av kodein medföra någon signifikant nytta, medan de identifierade riskerna kan få allvarliga konsekvenser. Baserat på allt detta rekommenderade PRAC begränsningar av användningen av kodein för hosta och/eller förkylning i den pediatrika populationen. PRAC ansåg att barn under 12 år löper särskilt hög risk för livshotande andningsdepression och kontraindicerade därför användningen av kodein hos barn under 12 år. PRAC ansåg vidare att kodein inte bör rekommenderas för barn i åldern 12 till 18 år som kan ha nedsatt andningsfunktion, bland annat dem med neuromuskulära störningar, allvarliga hjärt- eller andningstillstånd, övre luftvägs- eller lunginfektioner, multipelt trauma eller större kirurgiska ingrepp, eftersom dessa tillstånd kan förvärra symtomen på morfintoxicitet.

PRAC rekommenderade dessutom att de relevanta riskminimeringsåtgärderna från den föregående hänskjutningen även skulle gälla användningen av kodein vid symtomatisk behandling av hosta och/eller förkylning. I detta ingick kontraindikation för konstaterat ultrasnabb CYP2D6-metaboliserande patienter i alla åldrar och för kvinnor som ammar, oavsett ålder. PRAC konstaterade att dessa kontraindikationer bör ingå i märkningen för alla produkter som innehåller kodein som godkänts för vuxna oavsett indikation. Därför föreslår PRAC att de nationella behöriga myndigheterna i EU:s medlemsstater vidtar nödvändiga åtgärder för att märkningen av kodeinprodukter som godkänts endast för vuxna ska uppdateras med kontraindikationerna.

PRAC ansåg även att risken för oavsiktlig överdosering (fyra identifierade fall) kan minimeras genom användning av barnsäkra behållare. Därför rekommenderar PRAC barnsäkra behållare för alla orala vätskeberedningar av läkemedel som innehåller kodein.

Efter att ha noterat alla ovanstående uppgifter drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kodein och är indicerade vid hosta och/eller förkylning hos barn fortfarande är gynnsamt, förbehållet de överenskomna indikationerna, kontraindikationerna, varningarna och övriga ändringar i produktinformation som beskrivs i bilaga III till yttrandet.

Huvudsakliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Med hänsyn till att

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter för läkemedel som innehåller kodein vid behandling av hosta och/eller förkylning hos barn.
- PRAC beaktade tillgängliga uppgifter om säkerheten och effekten av läkemedel som innehåller kodein vid behandling av hosta och/eller förkylning hos barn i förhållande till risken för opioidtoxicitet. I detta ingick svaren från innehavaren av godkännande för försäljning, publicerade litteratordata som tillgängliggjorts efter det ursprungliga beviljandet av godkännandet för försäljning och samråd med hälso- och sjukvårdspersonal och andra experter.
- PRAC ansåg att det endast finns begränsade belägg till stöd för effekten av kodein vid hosta och förkylning och att dessa vanligtvis är självbegränsande tillstånd. Behandlingsriktlinjerna rekommenderar att behandling av kronisk hosta hos pediatrika patienter baseras på etiologi.

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, oktober 2006. Pediatrics 2007;119(2):405.

- Efter att ha granskat de tillgängliga beläggen och i synnerhet risken för svåra biverkningar av opioidtoxicitet hos barn, samt tillståndets typ och kliniska experters uppfattningar, fann PRAC att användningen av läkemedel som innehåller kodein vid behandling av hosta och/eller förkylning i den pediatrika populationen inte rekommenderas.
- Dessutom ansåg PRAC att de aktuella beläggen tyder på att barn under 12 år löper särskilt hög risk för livshotande andningsdepression och drog därför slutsatsen att användningen av läkemedel som innehåller kodein vid behandling av hosta och/eller förkylning är kontraindicerat hos barn under 12 år. PRAC ansåg vidare att kodein inte ska rekommenderas till barn i åldern 12 till 18 år med nedsatt andningsfunktion.
- I linje med de införda begränsningarna under hänskjutningen för kodein för smärtlindring hos barn, drog PRAC även slutsatsen att alla läkemedel som innehåller kodein för behandling av hosta och/eller förkylning bör kontraindiceras hos ammande kvinnor samt hos patienter som man vet är ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller kodein för hosta och/eller förkylning hos barn fortfarande är gynnsamt, förutsatt att de överenskomna restriktionerna, varningarna och övriga ändringar läggs in i produktinformationen.

Därför rekommenderade PRAC ändring av villkoren för godkännande för försäljning för läkemedel som innehåller kodein för hosta och/eller förkylning hos barn i bilaga I, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation.

2 – Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnader från PRAC:s rekommendation

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation.

CMD(h) fann dock att det eventuellt och med tanke på den rekommenderade kontraindikationen för användning av kodein för hosta och/eller förkylning hos barn under 12 år kan bli nödvändigt att återkalla vissa godkännanden för försäljning. Som tillägg till rekommendationen från PRAC att ändra godkännandena för försäljning, kom CMD(h) även överens om att medlemsstater ska kunna överväga att återkalla godkännandet för försäljning om godkännandet inte kan ändras i linje med villkoren i CMD(h):s överenskommelse.

Dessutom ansåg CMD(h) att en mindre ändring behövde göras i den föreslagna ordalydelsen i avsnitt 4.2 och 4.6 i produktresumén och avsnitt 2 i bipacksedeln, för att underlätta det praktiska genomförandet på nationell nivå, med beaktande av de olika kombinationsprodukter som ingick i förfarandet. Närhelst en hänvisning görs till kodein i dessa avsnitt i produktresumén och produkten är en kombination av kodein och andra aktiva substanser, ändras därför ordalydelsen till att inkludera fantasinamnet på dessa produkter istället för INN-namnet "kodein".

Vidare noterade CMD(h) i enlighet med PRAC:s anvisningar att kontraindikationen för ammande kvinnor oavsett ålder även bör gälla alla produkter som innehåller kodein som godkänts för vuxna och oavsett indikationen. På nationell nivå bör man därför se till att ta med denna kontraindikation i märkningen av kodeinprodukter som endast godkänts för vuxna via en ändringsansökan som lämnas in av de respektive innehavarna av godkännande för försäljning.

CMD(h) ansåg även att risken för oavsiktlig överdosering (fyra identifierade fall) kan minimeras genom användning av barnsäkra behållare för alla orala vätskeberedningar av läkemedel som innehåller

kodein. Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller kodein i orala beredningar bör därför diskutera tillämpligheten av denna minimeringsåtgärd i sitt område med de nationella behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation delar CMD(h) PRAC:s övergripande vetenskapliga slutsatser och instämmer i att i tillämpliga fall återkalla eller ändra godkännandet/godkännandena för försäljning.

Tidtabellen för implementering av överenskommelsen beskrivs i bilaga IV.