

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf
oder die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das
Inverkehrbringen und die detaillierte Erklärung der Abweichungen von
der Empfehlung des PRAC**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) berücksichtigte die unten aufgeführte Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 in Bezug auf Codein-haltige Arzneimittel, die zum Schmerzmanagement bei Kindern angewendet werden.

1. Empfehlung des PRAC

Codein-haltige Arzneimittel sind in Europa national zugelassen und zum Schmerzmanagement bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. Sie werden im Allgemeinen in Kombination mit anderen Analgetika, wie etwa nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln und Nichtopioid-Analgetika, angewendet. Die analgetischen Eigenschaften von Codein sind auf seine Umwandlung zu Morphin durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 zurückzuführen und die Toxizität von Codein beruht hauptsächlich auf seiner opioiden Wirkung. Es wurde nachgewiesen, dass CYP2D6 einem extensiven Polymorphismus unterliegt. Menschen werden je nach Aktivität des Enzyms normalerweise als langsame Metabolisierer, schnelle Metabolisierer oder ultraschnelle Metabolisierer klassifiziert. Während schnelle Metabolisierer oder ultraschnelle Metabolisierer dem Risiko einer Morphin-Toxizität unterliegen, besteht bei langsamen Metabolisierern ein erhöhtes Risiko einer mangelnden Wirksamkeit.

Es wurde eine Reihe von Fällen von Opioidtoxizität bei mit Codein behandelten Kindern (einige mit tödlichem Ausgang) in der Literatur beschrieben. Diese Kinder wurden einer Tonsillektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unterzogen und erlitten nach Anwendung von Codein als Analgetikum in therapeutischer Dosis eine Atemdepression. Darüber hinaus beschreibt ein veröffentlichter Fallbericht eine Atemdepression mit tödlichem Ausgang bei einem gestillten Neugeborenen, dessen Mutter ultraschnelle CYP2D6-Metabolisiererin war. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) erörterte diese Angelegenheit während seines Treffens im September 2012 und erhob Bedenken in Bezug auf das Potenzial schwerwiegender Opioidtoxizitäten im Zusammenhang mit der Anwendung von Codein als Analgetikum in der pädiatrischen Population. Daher wurde eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Codein beim Schmerzmanagement bei Kindern zu überprüfen.

Nach Überprüfung aller verfügbarer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit Codein-haltiger Arzneimittel, die zum Schmerzmanagement bei Kindern angezeigt sind, einschließlich der Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurden, stellte der PRAC fest, dass die verfügbaren Informationen zur Pharmakokinetik des Codeinmetabolismus bei Kindern begrenzter als bei Erwachsenen sind. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die Reife des Nierensystems und der Enzyme, die den Wirkstoff metabolisieren, das Körpergewicht bzw. die Körperkomposition und die Ontogenie der Enzyme, die am Metabolismus und der Pharmakologie von Codein beteiligt sind, für seine analgetische oder toxische Wirkung bestimmend sind und daher bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen und in unterschiedlichen Altersgruppen von Kindern (Neugeborene, Kleinkinder) zu pharmakokinetischen Unterschieden führen.

In Bezug auf die Wirksamkeit gelangte der PRAC nach Überprüfung der verfügbaren Wirksamkeitsdaten zu der Ansicht, dass das analgetische Profil von Codein dem anderer Analgetika, wie etwa nicht-steroidaler entzündungshemmender Arzneimittel und Nichtopioid-Analgetika, beim Management postoperativer Schmerzen bei Kindern nicht überlegen ist. Allerdings schlussfolgerte der PRAC, dass Codein noch immer einen Platz in der Behandlung akuter Schmerzen in der pädiatrischen Population hat. Allerdings sollte es angesichts der Bedenken bezüglich seiner Risiken nur zum Management akuter mittelstarker Schmerzen angewendet

werden, wenn diese durch andere Analgetika voraussichtlich nicht gelindert werden. Es wurde auch empfohlen, dass es in der niedrigsten wirksamen Dosis über die kürzeste mögliche Dauer angewendet werden sollte.

Obwohl der PRAC anerkannte, dass weiterhin Unsicherheit bezüglich der Feststellung einer speziellen pädiatrischen Population mit erhöhtem Risiko und des Einflusses des Alters auf den Codein-Metabolismus besteht, war er der Meinung, dass Neugeborene, Kleinkinder und jüngere Kinder für eine Opioidtoxizität anfälliger sein können. Um dieses Risiko angemessen zu minimieren, gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass Codein nur bei Kindern ab 12 Jahren angewendet werden sollte, da die Enzymsysteme, die für den Metabolismus von Codein verantwortlich sind, bei Kindern ab 12 Jahren als vergleichbar mit denen von Erwachsenen erachtet werden können. Darüber hinaus unterliegt CYP2D6 einem extensiven Polymorphismus, aufgrund dessen langsame Metabolisierer mit höherer Wahrscheinlichkeit ein vermindertes Ansprechen auf die Behandlung zeigen, während schnelle und ultraschnelle Metabolisierer ein Risiko für schwere und tödlich verlaufende unerwünschte Ereignisse in Form einer Opioidtoxizität aufweisen. Der PRAC stellte fest, dass ein Genotyp-/Phänotyp-Screening der Patienten vor dem Verschreiben von Codein in der Praxis nicht durchführbar ist. Daher wurden entsprechende Warnhinweise zum Aufzeigen dieser Risiken, einschließlich Zeichen und Symptome einer Opioidtoxizität und Schätzungen der Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen, empfohlen.

Der PRAC stellte fest, dass die sechs veröffentlichten Fälle einer Opioidtoxizität (einschließlich drei mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die Codein in den empfohlenen Dosen nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom erhalten hatten, bei Kindern aufgetreten waren. Drei Kinder waren, wie im Nachhinein festgestellt wurde, ultraschnelle oder schnelle Metabolisierer von Codein und ihre zugrundeliegenden Atemprobleme könnten sie für die Entwicklung einer Atemdepression anfälliger gemacht haben, wenn sich Codein bei ultraschnellen Metabolisierern zu hohen Konzentrationen von Morphin umwandelt. Daher war der PRAC der Ansicht, dass die Anwendung von Codein bei Kindern unter 18 Jahren, die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unterziehen, kontraindiziert sein sollte. Darüber hinaus riet der PRAC bei der spezifischen Subpopulation von Patienten, die eventuell bereits eine beeinträchtigte Atmung aufweisen und eine Behandlung zur Linderung postoperativer Schmerzen erfordern, zur Vorsicht. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Produktinformationen aufgenommen.

Der PRAC nahm außerdem den veröffentlichten Fall einer Atemdepression mit tödlichem Ausgang bei einem gestillten Neugeborenen, dessen Mutter ultraschnelle CYP2D6-Metabolisiererin war, zur Kenntnis. Es wurde anerkannt, dass dies auf das Bestehen von Codein-Metaboliten in der Muttermilch zurückgeführt werden kann. Der PRAC erhob daher Bedenken in Bezug auf das Risiko einer Opioidtoxizität für Säuglinge mit eventuell tödlichem Ausgang, wenn die Mutter ultraschnelle Metabolisiererin ist. Bis dato wurden mindestens 44 Fälle von neonataler Atemdepression bei gestillten Säuglingen von Müttern, die Codein angewendet haben, veröffentlicht. Angesichts dieser Daten empfahl der PRAC, dass Codein bei Frauen während der Stillzeit nicht angewendet werden darf. Die Anwendung von Codein sollte bei Patienten aller Altersgruppen, die bekanntermaßen ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind, kontraindiziert sein.

Der PRAC schlussfolgerte auch, dass die verfügbaren Daten zeigen, dass Codein bei höheren Dosen einen Deckeneffekt hat, ab dem ein deutlicher Anstieg der Inzidenz unerwünschter Wirkungen besteht, und dass diese dosisabhängig sind. Der PRAC war daher der Ansicht, dass ein pädiatrischer Dosisbereich von 0,5 bis 1 mg/kg angemessen ist, wobei eine präzise Dosierung basierend auf dem Körpergewicht mit einer begrenzten Anwendungsdauer von drei Tagen als praktikabel erachtet wurde.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der PRAC schlussfolgerte nach Feststellung der oben genannten Punkte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Codein-haltiger Arzneimittel zum Management akuter mittelstarker Schmerzen bei Kindern vorbehaltlich der vereinbarten Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Warnhinweise und anderen Änderungen an den Produktinformationen, wie in Anhang III des Gutachtens aufgeführt, weiterhin positiv ist.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Codein-haltige Arzneimittel zum Schmerzmanagement bei Kindern (siehe Anhang I).
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der für Codein-haltige Arzneimittel zum Schmerzmanagement bei Kindern verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko einer Opioidtoxizität. Diese umfassten die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Daten aus der veröffentlichten Literatur, die nach Erteilung der ersten Genehmigungen für das Inverkehrbringen verfügbar wurden.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass die verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass Codein auch weiterhin ein wirksames Analgetikum zur Behandlung akuter mittelstarker Schmerzen ist, die durch andere Analgetika voraussichtlich nicht gelindert werden. Allerdings war der PRAC auch der Ansicht, dass seine Anwendung mit schweren unerwünschten Ereignissen in Form einer Opioidtoxizität verbunden sein kann, insbesondere in der pädiatrischen Population unter 12 Jahren.
- Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass schwere unerwünschte Ereignisse in Form einer Opioidtoxizität insbesondere bei pädiatrischen Patienten, die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unterziehen, sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Atmung Grund zur besonderen Sorge sind.
- Der PRAC stellte außerdem fest, dass Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem (CYP2D6) den Metabolismus von Codein beeinflussen, was bei ultraschnellen oder schnellen Codein-Metabolisierern zu schweren unerwünschten Ereignissen in Form einer Opioidtoxizität führen kann. Der PRAC war der Ansicht, dass dieses Risiko für gestillte Säuglinge, deren Mütter ultraschnelle Metabolisiererinnen sind, von Bedeutung ist.
- Der PRAC gelangte daher zu der Ansicht, dass Codein-haltige Arzneimittel zum Schmerzmanagement angesichts der verfügbaren Daten nur bei Kindern ab 12 Jahren angezeigt und bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren, die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unterziehen, sowie bei Frauen während der Stillzeit und bei Patienten, die bekanntermaßen ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer von Codein sind, kontraindiziert sein sollten, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis beizubehalten. Außerdem sollten Codein-haltige Arzneimittel in der niedrigsten möglichen Dosis über die kürzeste mögliche Dauer angewendet werden –

schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Codein-haltiger Arzneimittel zum Management akuter mittelstarker Schmerzen bei Kindern ab 12 Jahren vorbehaltlich der

vereinbarten Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Beschränkungen, Warnhinweise und anderen Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der PRAC gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Arzneimittel, auf die sich in Anhang I bezogen wird und für welche die entsprechenden Änderungen an den Produktinformationen in Anhang III der Empfehlung dargelegt sind.

2. Detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu. Allerdings gelangte die CMDh zu der Ansicht, dass Änderungen am Wortlaut, der für Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 3 der Packungsbeilage vorgeschlagen wurde, erforderlich sind, um die praktische Einführung auf nationaler Ebene unter Berücksichtigung der Bandbreite der in das Verfahren einbezogenen Kombinationsarzneimittel zu erleichtern.

Die CMDh formulierte daher diese Abschnitte wie folgt um:

Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Dosierung und Art der Anwendung

Anmerkung: Für Arzneimittel, die nur Codein enthalten, sollte der folgende Text verwendet werden.

„Codein sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über die kürzeste mögliche Dauer angewendet werden. Diese Dosis kann bis zu viermal täglich im Abstand von mindestens 6 Stunden eingenommen werden. Die Tageshöchstdosis von Codein sollte 240 mg nicht überschreiten.“

Anmerkung: Bei Kombinationsarzneimitteln sollte die Dosierung national überprüft und an die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels im Hinblick auf die anderen Wirkstoffe angepasst werden. Die Tageshöchstdosis von Codein sollte 240 mg nicht überschreiten.

„Die Behandlungsdauer sollte auf 3 Tage begrenzt sein. Wenn keine wirksame Schmerzlinderung erreicht wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.“

„Kinder und Jugendliche

Kinder zwischen 12 und 18 Jahren

Anmerkung: Bei Arzneimitteln, die nur Codein enthalten, sollte der folgende Text verwendet, aber national überprüft und an die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels im Hinblick auf den Dosisbereich angepasst werden. Der empfohlene Dosisbereich beträgt etwa 30 bis 60 mg.

„Die empfohlene Codein-Dosis bei Kindern ab 12 Jahren sollte [Dosisbereich ist national auszufüllen] alle 6 Stunden, falls erforderlich, bei einer Tageshöchstdosis von 240 mg betragen. Die Dosis beruht auf dem Körpergewicht (0,5-1 mg/kg).“

Anmerkung: Bei Kombinationsarzneimitteln sollte die Dosierung national überprüft und an die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels im Hinblick auf die anderen Wirkstoffe angepasst werden.

Kinder unter 12 Jahren

„Codein sollte wegen des Risikos einer Opioidtoxizität aufgrund des variablen und unvorhersehbaren Metabolismus von Codein zu Morphin nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).“

Abschnitt 3 der Packungsbeilage - Wie ist [Arzneimittelbezeichnung] <einzunehmen> <anzuwenden>?

„Kinder ab 12 Jahren sollten nach Bedarf alle 6 Stunden [national auszufüllen] einnehmen. Nehmen Sie innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als [national auszufüllen und siehe Anmerkung unten] ein.

Anmerkung: Die Dosierung sollte national überprüft und an die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels angepasst werden, um gegebenenfalls die anderen Wirkstoffe in Kombinationsarzneimitteln zu berücksichtigen. Die Tageshöchstdosis von Codein sollte 240 mg nicht überschreiten.

Dieses Arzneimittel sollte nicht länger als 3 Tage eingenommen werden. Wenn sich die Schmerzen nach 3 Tagen nicht bessern, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren.

[Arzneimittelbezeichnung] sollte aufgrund des Risikos schwerer Atemprobleme nicht von Kindern unter 12 Jahren eingenommen werden.“

Darüber hinaus war die CMDh der Ansicht, dass sowohl angesichts der oben genannten Beschränkungen für die gewichtsbedingte Dosierung als auch der Beschränkungen der Anwendung von Codein beim Schmerzmanagement bei Kindern ab 12 Jahren einige Genehmigungen für das Inverkehrbringen eventuell widerrufen werden müssen. Daher einigte sich die CMDh neben der Annahme der Empfehlung des PRAC zu Änderungen an den Genehmigungen für das Inverkehrbringen außerdem darauf, dass die Mitgliedstaaten in Fällen, in denen eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht gemäß den Bedingungen der Vereinbarung der CMDh geändert werden kann, den Widerruf der jeweiligen Genehmigung für das Inverkehrbringen in Erwägung ziehen können.

Vereinbarung der CMDh

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 gemäß Artikel 107 Buchstabe k Absatz 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Vereinbarung in Bezug auf den Widerruf oder die Änderung (je nachdem, was anwendbar ist) der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Codein-haltiger Arzneimittel zum Schmerzmanagement bei Kindern.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang IV aufgeführt.