

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την ανάκληση ή την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Επιστημονικά πορίσματα

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) εξέτασε την κατωτέρω σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) της 13ης Ιουνίου 2013 σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του πόνου στα παιδιά.

1. Σύσταση της PRAC

Τα προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη μέσω εθνικών διαδικασιών και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του πόνου σε ενήλικες και παιδιά. Χρησιμοποιούνται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα μη οπιοειδή αναλγητικά. Οι αναλγητικές ιδιότητες της κωδεΐνης προκύπτουν από τη μετατροπή της σε μορφίνη μέσω του ενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450, η δε τοξικότητά της οφείλεται κυρίως στην οπιοειδή της επίδραση. Έχει αποδειχθεί ότι το ένζυμο CYP2D6 εμφανίζει εκτεταμένο πολυμορφισμό. Ανάλογα με τη δράση του ενζύμου, η μεταβολική ικανότητα των ατόμων διακρίνεται σε περιορισμένη, εκτεταμένη ή υπερταχεία. Τα άτομα με εκτεταμένη ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα διατρέχουν κίνδυνο τοξικότητας λόγω της μορφίνης, στα δε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα είναι αυξημένος ο κίνδυνος ελλιπούς αποτελεσματικότητας.

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί διάφορες περιπτώσεις τοξικότητας των οπιοειδών σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με κωδεΐνη, ενίοτε με θανατηφόρα έκβαση. Τα παιδιά αυτά είχαν υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή λόγω αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και υπέστησαν αναπνευστική καταστολή κατόπιν χορήγησης θεραπευτικής δόσης κωδεΐνης ως αναλγητικού. Επιπλέον, σε ένα δημοσιευμένο περιστατικό αναφέρθηκε θανατηφόρα αναπνευστική καταστολή σε θηλάζον νεογνό του οποίου η μητέρα είχε υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6. Η PRAC εξέτασε το συγκεκριμένο ζήτημα στο πλαίσιο της συνεδρίασής της τον Σεπτέμβριο του 2012 και εξέφρασε ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο σοβαρής τοξικότητας των οπιοειδών σε άτομα του παιδιατρικού πληθυσμού που λαμβάνουν κωδεΐνη ως αναλγητικό. Κατά συνέπεια, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με αντικείμενο την επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της κωδεΐνης για τη διαχείριση του πόνου στα παιδιά.

Κατόπιν εξέτασης του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του πόνου στα παιδιά, περιλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), η PRAC επεσήμανε ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική του μεταβολισμού της κωδεΐνης στα παιδιά είναι λιγότερες από ό,τι οι αντίστοιχες πληροφορίες που διατίθενται για τους ενήλικες. Από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει ότι οι αναλγητικές ή οι τοξικές επιδράσεις του φαρμάκου καθορίζονται από παράγοντες όπως η ωριμότητα του νεφρικού συστήματος και τα ένζυμα μεταβολισμού του φαρμάκου, το σωματικό βάρος ή η σωματική σύσταση, η οντογένεση των ενζύμων που μετέχουν στον μεταβολισμό και η φαρμακολογία της κωδεΐνης, γεγονός που ευθύνεται για τις διαφορές της φαρμακοκινητικής τόσο μεταξύ παιδιών και ενηλίκων όσο και μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων στα παιδιά (νεογνά, βρέφη).

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, αφού εξέτασε τα διαθέσιμα συναφή δεδομένα, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι η αναλγητική δράση της κωδεΐνης δεν υπερέχει της δράσης άλλων αναλγητικών, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα μη οπιοειδή αναλγητικά, στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου στα παιδιά. Παρόλα αυτά, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κωδεΐνη μπορεί να εξακολουθήσει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία του οξέος πόνου στον παιδιατρικό πληθυσμό, δεδομένων όμως των ανησυχιών σχετικά με τους κινδύνους της, πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο για τη διαχείριση του οξέος μέτριου πόνου ο οποίος θεωρείται ότι δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με

άλλα αναλγητικά. Προτάθηκε επίσης η χορήγηση της κωδεΐνης στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

Αν και αναγνώρισε την ύπαρξη αμφιβολιών σχετικά με τον προσδιορισμό των παιδιατρικών πληθυσμών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και τον αντίκτυπο της ηλικίας στον μεταβολισμό της κωδεΐνης, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι τα νεογνά, τα νήπια και τα παιδιά μικρότερης ηλικίας είναι ενδεχομένως πιο ευάλωτα στην τοξικότητα των οπιοειδών. Για την κατάλληλη ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου, η PRAC έκρινε ότι η κωδεΐνη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών, καθώς τα ενζυμικά συστήματα που ευθύνονται για τον μεταβολισμό της κωδεΐνης στα παιδιά αυτής της ηλικιακής κατηγορίας μπορούν να θεωρηθούν παρόμοια με τα αντίστοιχα συστήματα των ενηλίκων. Επιπλέον, καθώς το ένζυμο CYP2D6 εμφανίζει εκτεταμένο πολυμορφισμό, τα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα ενδέχεται να εμφανίσουν μικρότερη απόκριση στη θεραπεία, τα δε άτομα με εκτεταμένη και τα άτομα με υπερταχεία ικανότητα μεταβολισμού διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών και θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της τοξικότητας των οπιοειδών. Η PRAC επεσήμανε ότι ο γονοτυπικός/φαινοτυπικός έλεγχος των ασθενών πριν από τη συνταγογράφηση κωδεΐνης δεν είναι εφικτός στην πράξη και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε τη συμπερίληψη κατάλληλων προειδοποιήσεων για την επισήμανση αυτών των κινδύνων, περιλαμβανομένων των ενδείξεων και των συμπτωμάτων της τοξικότητας των οπιοειδών, καθώς και εκτιμήσεων του ποσοστού των ατόμων με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα στους διαφόρους πληθυσμούς.

Η PRAC επεσήμανε ότι και τα έξι δημοσιευμένα περιστατικά τοξικότητας των οπιοειδών (εκ των οποίων τα τρία ήταν θανατηφόρα) μετά τη λήψη των συνιστώμενων δόσεων κωδεΐνης κατόπιν αμυγδαλεκτομής ή/και αδενοειδεκτομής λόγω αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αφορούσαν παιδιά. Επακολούθως διαπιστώθηκε ότι τα τρία εκ των παιδιών αυτών είχαν είτε υπερταχεία είτε εκτεταμένη ικανότητα μεταβολισμού της κωδεΐνης, η οποία, σε συνδυασμό με τα υποκείμενα αναπνευστικά τους προβλήματα, ευθυνόταν ενδεχομένως για τη μεγαλύτερη προδιάθεσή τους στην εμφάνιση αναπνευστικής καταστολής κατά τη μετατροπή της κωδεΐνης σε υψηλά επίπεδα μορφίνης, ιδίως στα παιδιά με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα. Κατά συνέπεια, η PRAC έκρινε ότι πρέπει να αντενδείκνυται η χορήγηση κωδεΐνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών τα οποία υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοειδεκτομή για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Επιπλέον, η PRAC συνέστησε ειδικότερα προσοχή στον υποπληθυσμό ασθενών με πιθανώς ήδη επιβαρημένους αεραγωγούς, οι οποίοι έχουν ανάγκη μετεγχειρητικής αναλγησίας, οι δε συναφείς προειδοποιήσεις συμπεριλήφθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος.

Η PRAC έλαβε επίσης υπό σημείωση τη δημοσιευμένη περίπτωση θανατηφόρας αναπνευστικής καταστολής σε θηλάζον νεογνό του οποίου η μητέρα είχε υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6. Ο θάνατος αποδόθηκε στην παρουσία μεταβολιτών της κωδεΐνης στο μητρικό γάλα και, κατά συνέπεια, η PRAC εξέφρασε ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο της τοξικότητας των οπιοειδών στα βρέφη, η οποία ενδέχεται να είναι θανατηφόρα εάν η μητέρα έχει υπερταχεία ικανότητα μεταβολισμού. Μέχρι στιγμής, έχουν δημοσιευθεί τουλάχιστον 44 περιπτώσεις νεογνικής αναπνευστικής καταστολής σε θηλάζοντα βρέφη των οποίων η μητέρες λάμβαναν κωδεΐνη. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, η PRAC εισηγήθηκε την αντένδειξη της κωδεΐνης στις γυναίκες κατά τον θηλασμό. Η χρήση της κωδεΐνης πρέπει ομοίως να αντενδείκνυται σε ασθενείς κάθε ηλικιακής κατηγορίας οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

Η PRAC διαπίστωσε επίσης ότι, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η κωδεΐνη χαρακτηρίζεται από φαινόμενο οροφής σε υψηλότερες δόσεις, άνω των οποίων παρατηρείται σημαντική αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, οι οποίες είναι μάλιστα δόσοεξαρτώμενες. Κατά συνέπεια, η PRAC έκρινε ως κατάλληλο για τον παιδιατρικό πληθυσμό ένα εύρος δόσεων από 0,5 έως 1mg/kg οι οποίες πρέπει να χορηγούνται για έως και τρεις ημέρες. Ο ακριβέστερος προσδιορισμός των δόσεων αυτών εξαρτάται από το σωματικό βάρος.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Έχοντας λάβει υπόψη το σύνολο των προαναφερθέντων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του οξέος μέτριου πόνου σε παιδιά παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης στις πληροφορίες προϊόντος της ένδειξης, των αντενδείξεων, των προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών που έχουν εγκριθεί, όπως ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του πόνου σε παιδιά (βλ. Παράρτημα Ι).
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο της τοξικότητας των οπιοειδών κατά τη χρήση προϊόντων που περιέχουν κωδεΐνη για τη διαχείριση του πόνου σε παιδιά. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις των ΚΑΚ και δεδομένα τα οποία αντλήθηκαν από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία μετά τη χορήγηση των αρχικών αδειών κυκλοφορίας.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η κωδεΐνη εξακολουθεί να αποτελεί αποτελεσματικό αναλγητικό για τη θεραπεία του οξέος μέτριου πόνου ο οποίος θεωρείται ότι δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με άλλα αναλγητικά. Εντούτοις, η PRAC κατέληξε ομοίως στο συμπέρασμα ότι η χρήση της κωδεΐνης μπορεί να συνδεθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της τοξικότητας των οπιοειδών, ιδίως στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 12 ετών.
- Η PRAC έκρινε ότι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της τοξικότητας των οπιοειδών εγείρουν ιδιαίτερες ανησυχίες για παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοειδεκτομή για την αντιμετώπιση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς και για ασθενείς με επιβαρημένη αναπνευστική λειτουργία.
- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι οι πολυμορφισμοί του ενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 επηρεάζουν τον μεταβολισμό της κωδεΐνης, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω τοξικότητας των οπιοειδών στα άτομα με υπερταχεία ή εκτεταμένη ικανότητα μεταβολισμού της κωδεΐνης. Η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος αυτός αφορά ιδίως θηλάζοντα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα.
- Κατά συνέπεια, η PRAC έκρινε ότι, λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων και για να παραμείνει θετική η σχέση οφέλους-κινδύνου, τα προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του πόνου πρέπει να ενδείκνυνται μόνο για παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών και να αντενδείκνυνται στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών οι οποίοι υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοειδεκτομή για την αντιμετώπιση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, στις γυναίκες κατά τον θηλασμό και σε ασθενείς με διαπιστωμένη υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6. Επιπλέον, τα προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιούνται στην κατώτερη δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του οξέος μέτριου πόνου σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης στις πληροφορίες προϊόντος της ένδειξης, των αντενδείξεων, των προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών που έχουν εγκριθεί.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Ι. Οι τροποποιήσεις των σχετικών πληροφοριών προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ της σύστασης.

2 – Λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Αφότου εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφώνησε με τα συνολικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης. Εντούτοις, η CMDh έκρινε αναγκαία την τροποποίηση της διατύπωσης της παραγράφου 4.2 της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και της παραγράφου 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης, προκειμένου να διευκολυνθεί η πρακτική εφαρμογή σε εθνικό επίπεδο, δεδομένου ότι στη διαδικασία συμπεριλήφθηκαν και διάφορα προϊόντα συνδυασμού.

Κατά συνέπεια, η CMDh επαναδιατύπωσε τις παραγράφους αυτές, ως εξής:

Παράγραφος 4.2 της ΠΧΠ - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σημείωση: Για προϊόντα που περιέχουν μόνο κωδεΐνη, πρέπει να χρησιμοποιείται το ακόλουθο κείμενο.

«Η κωδεΐνη πρέπει να χορηγείται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατόν χρονικό διάστημα. Η δόση αυτή μπορεί να λαμβάνεται έως και 4 φορές την ημέρα ανά διαστήματα όχι μικρότερα των 6 ωρών. Η μέγιστη ημερήσια δόση κωδεΐνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 240 mg.»

Σημείωση: Όσον αφορά τα προϊόντα συνδυασμού, η δοσολογία πρέπει να εξετάζεται σε εθνικό επίπεδο και να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις που ισχύουν για το προϊόν λαμβανομένων υπόψη και των άλλων δραστικών ουσιών που περιέχει. Η μέγιστη ημερήσια δόση κωδεΐνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 240 mg.

«Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3 ημέρες και, εάν δεν επιτευχθεί αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς/φροντίζοντες να ζητούν τη γνώμη γιατρού.»

«Παιδιατρικός πληθυσμός:

Παιδιά ηλικίας 12 έως 18 ετών:

Σημείωση: Όσον αφορά προϊόντα που περιέχουν μόνο κωδεΐνη, πρέπει να χρησιμοποιείται το ακόλουθο κείμενο, το οποίο πρέπει όμως να εξετάζεται σε εθνικό επίπεδο και να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις που ισχύουν για το προϊόν ως προς το εύρος της δοσολογίας. Το συνιστώμενο εύρος κυμαίνεται κατά προσέγγιση από 30 έως 60 mg.

«Η συνιστώμενη δόση κωδεΐνης για παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω είναι [το εύρος της δοσολογίας συμπληρώνεται ανάλογα με το τι ισχύει στην εκάστοτε χώρα] κάθε 6 ώρες, εάν είναι απαραίτητο, έως τη μέγιστη ημερήσια δόση των 240 mg κωδεΐνης. Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού βάρους (0,5-1mg/kg).»

Σημείωση: Όσον αφορά τα προϊόντα συνδυασμού, η δοσολογία πρέπει να εξετάζεται σε εθνικό επίπεδο και να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις που ισχύουν για το προϊόν λαμβανομένων υπόψη και των άλλων δραστικών ουσιών που περιέχει.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών:

«Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών διότι υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας των οπιοειδών λόγω των ποικίλων και απρόβλεπτων αποτελεσμάτων του μεταβολισμού της κωδεΐνης σε μορφίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).»

Παράγραφος 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης - Πώς να <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε> το [ονομασία προϊόντος]

«Τα παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών πρέπει να παίρνουν [να συμπληρωθεί ανάλογα με το τι ισχύει στην εκάστοτε χώρα] κάθε 6 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες. Μην πάρετε δόση μεγαλύτερη από [να συμπληρωθεί ανάλογα με το τι ισχύει στην εκάστοτε χώρα και σύμφωνα με την παρακάτω σημείωση] εντός του ίδιου 24ώρου.

Σημείωση: Η δοσολογία πρέπει να εξετάζεται σε εθνικό επίπεδο και να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις που ισχύουν για το προϊόν, λαμβανομένων υπόψη, εάν κάτι τέτοιο είναι απαραίτητο, και των άλλων δραστικών ουσιών που περιέχουν τα προϊόντα συνδυασμού. Η μέγιστη ημερήσια δόση κωδεΐνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 240 mg.

Το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται για περισσότερες από 3 ημέρες. Εάν μετά από 3 ημέρες δεν υποχωρήσει ο πόνος, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Το [ονομασία προϊόντος] δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, διότι υπάρχει κίνδυνος σοβαρών αναπνευστικών προβλημάτων».

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω περιορισμούς στη δοσολογία, καθώς και τους περιορισμούς στη χρήση της κωδεΐνης για τη διαχείριση του πόνου σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών, η CMDh έκρινε σκόπιμη την ενδεχόμενη ανάκληση ορισμένων αδειών κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, πέραν της σύστασης της PRAC περί τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας, η CMDh συμφώνησε ότι, σε περίπτωση που είναι αδύνατη η τροποποίηση μιας άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τους όρους της συμφωνίας της CMDh, τα κράτη μέλη μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο ανάκλησης της συγκεκριμένης άδειας κυκλοφορίας.

Συμφωνία της CMDh

Η CMDh, έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC που διατυπώθηκε στις 13 Ιουνίου 2013 δυνάμει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, κατέληξε σε συμφωνία επί της ανάκλησης ή της τροποποίησης, ανάλογα με την περίπτωση, των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κωδεΐνη και ενδείκνυνται για τη διαχείριση του πόνου σε παιδιά.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα IV.