

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy cofnięcia lub zmiany warunków dopuszczenia do obrotu i szczegółowe objaśnienie różnic względem zaleceń PRAC

Wnioski naukowe

CMDh rozpatrzył poniższe zalecenia PRAC z dnia 13 czerwca 2013 r. w odniesieniu do produktów leczniczych wskazanych do stosowania w leczeniu bólu u dzieci.

1. Zalecenia PRAC

Produkty zawierające kodeinę są zatwierdzone w krajach Europy i wskazane do stosowania w leczeniu bólu u dorosłych i dzieci. Są one powszechnie stosowane w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne i analgetyki nieopiodowe. Właściwości przeciwbólowe kodeiny wynikają z jej przekształcenia do morfiny przez cytochrom P450 CYP2D6, a toksyczność kodeiny wynika głównie z jej efektów opiodowych. Stwierdzono, że CYP2D6 wykazuje znaczny polimorfizm, wskutek czego poszczególne osoby można zwykle zaklasyfikować do grup osób słabo (PM), szybko (EM) lub bardzo szybko metabolizujących (UM) w zależności od aktywności tego enzymu. Osoby typu EM i UM są zagrożone toksycznym działaniem morfiny, natomiast typu PM są narażone na ryzyko braku skuteczności.

W piśmiennictwie spotyka się przypadki toksyczności opiodów u dzieci leczonych kodeiną, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Dzieci te były poddawane tonsillektomii w ramach leczenia obturacyjnego bezdechu sennego i po zastosowaniu u nich kodeiny jako analgetyku w dawce terapeutycznej wystąpiła depresja ośrodka oddechowego. Oprócz tego opublikowano opis przypadku depresji ośrodka oddechowego ze skutkiem śmiertelnym u noworodka karmionego piersią, którego matka była osobą bardzo szybko metabolizującą szlakiem CYP2D6. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) omawiał ten problem podczas spotkania we wrześniu 2012 r. i wyraził wątpliwości dotyczące możliwości wystąpienia ciężkiego toksycznego działania opiodów związanego z zastosowaniem kodeiny jako leku przeciwbólowego w populacji pediatrycznej. Dlatego też rozpoczęto procedurę wyjaśniającą na mocy art. 31 dyrektywy 2001/82/WE w celu rozważenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania kodeiny w leczeniu bólu u dzieci.

Po przejrzaniu całości dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kodeinę wskazanych do stosowania w leczeniu bólu u dzieci włącznie z odpowiedziami przesłanymi przez podmioty odpowiedzialne (MAH) PRAC stwierdził, że ilość danych dotyczących farmakokinetyki metabolizmu kodeiny u dzieci jest bardziej ograniczona, niż w przypadku dorosłych. Dostępne dane sugerują, że dojrzałość układu wydalniczego i enzymów metabolizujących lek, masa ciała lub jego skład oraz ontogeneza enzymów zaangażowanych w metabolizm i farmakologię kodeiny mogą określać jej działanie przeciwbólowe lub toksyczne i w ten sposób odpowiadać za różnice w farmakokinetyce u dzieci w porównaniu do dorosłych oraz w różnych grupach wiekowych dzieci (noworodki, niemowlęta).

Co do skuteczności, po zapoznaniu się z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności PRAC był zdania, że pod kątem profilu działania przeciwbólowego w zakresie leczenia bólu pooperacyjnego u dzieci kodeina nie przeważa nad innymi analgetykami, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne i analgetyki nieopiodowe. Niemniej jednak PRAC doszedł do wniosku, że kodeina nadal ma zastosowanie w leczeniu ostrego bólu w populacji pediatrycznej, jednakże w świetle wątpliwości co do ryzyka powinna być używana wyłącznie w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym natężeniu, który uważa się za niepoddający się leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi. Zalecono również, aby lek ten stosować w najniższej skutecznej dawce przez najkrótszy możliwy okres czasu.

Uznając istniejące wątpliwości dotyczące określenia szczególnych populacji pediatrycznych o wyższym ryzyku oraz wpływu wieku na metabolizm kodeiny, PRAC wyraził opinię, że noworodki, niemowlęta i małe

dzieci mogą być bardziej narażone na toksyczne działanie opioidów. Aby zmniejszyć to ryzyko w odpowiednim stopniu, PRAC uważa, że kodeina powinna być stosowana wyłącznie u dzieci w wieku powyżej 12 lat, ponieważ układy enzymatyczne odpowiedzialne za metabolizm kodeiny u dzieci starszych niż 12 lat można uważać za rozwinięte porównywalnie do osób dorosłych. Oprócz tego układ CYP2D6 wykazuje znaczny polimorfizm, wskutek czego osoby słabo metabolizujące częściej wykazują gorszą odpowiedź na leczenie, natomiast osoby metabolizujące szybko i bardzo szybko są zagrożone wystąpieniem poważnych, związanych z toksycznością opioidów, zdarzeń niepożądanych także zakończonych zgonem. PRAC zauważył, że przeprowadzanie przesiewowych badań określających genotyp/fenotyp pacjentów przed zleceniem kodeiny jest w praktyce niewykonalne, dlatego też zaleca się odpowiednie ostrzeżenia w celu zwrócenia uwagi na te zagrożenia, w tym opis objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności opioidów i oszacowanie częstości występowania w różnych populacjach osób bardzo szybko metabolizujących

PRAC zauważył, że sześć opublikowanych przypadków toksyczności opioidów (w tym trzy ze skutkiem śmiertelnym) u dzieci dotyczyło przyjmowania kodeiny w zalecanych dawkach przez dzieci po tonsillektomii i/lub adenotomii w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego. Później stwierdzono, że dzieci te były osobami bardzo szybko lub szybko metabolizującymi kodeinę, a przez współistniejące u nich problemy z oddychaniem były one bardziej wrażliwe na rozwój depresji oddechowej wskutek przekształcenia kodeiny do dużych ilości morfiny u osób bardzo szybko metabolizujących. Dlatego też PRAC uważa, że u dzieci poniżej 18 lat poddawanych tonsillektomii i/lub adenotomii w leczeniu zespołu obturacyjnego bezdechu sennego stosowanie kodeiny powinno być przeciwwskazane. Ponadto PRAC zaleca ostrożność i zawarcie odpowiednich ostrzeżeń w informacji o produkcie dotyczących określonych subpopulacji pacjentów, z już ograniczoną drożnością dróg oddechowych i wymagających stłumienia bólu pooperacyjnego.

PRAC również zapoznał się z opublikowanym opisem przypadku depresji ośrodka oddechowego ze skutkiem śmiertelnym u noworodka karmionego piersią, którego matka była osobą bardzo szybko metabolizującą szlakiem CYP2D6. Uznano, że przyczyną była obecność metabolitów kodeiny w mleku matki, dlatego też PRAC wyraził wątpliwości dotyczące ryzyka toksycznego działania opioidów u niemowlęcia, potencjalnie ze skutkiem śmiertelnym, w przypadku, gdy matka jest osobą bardzo szybko metabolizującą. Do chwili obecnej opisano co najmniej 44 przypadki depresji oddechowej u niemowląt karmionych piersią przez matkę używającą kodeinę. W świetle tych danych PRAC zalecił, aby stosowanie kodeiny u kobiet karmiących piersią było przeciwwskazane. Zastosowanie kodeiny powinno również być przeciwwskazane u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, o których wiadomo, że są osobami bardzo szybko metabolizującymi w układzie CYP2D6.

PRAC również doszedł do wniosku, że dostępne dane wskazują, iż kodeina w wyższych dawkach wykazuje efekt pułapu, powyżej którego istotnie wzrasta częstość występowania niepożądanych działań leku i że są one zależne od dawki. Dlatego PRAC uważa, że u dzieci odpowiedni jest zakres dawek od 0,5 do 1 mg/kg, przy czym należy stosować odpowiednie dawkowanie według masy ciała, jeśli tylko to możliwe, a czas stosowania należy ograniczyć do trzech dni.

Stosunek korzyści do ryzyka

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, PRAC doszedł do wniosku, że stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających kodeinę wskazanych do stosowania w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym

natężeniu u dzieci pozostaje dodatni w ramach zatwierdzonych wskazań, przeciwwskazań, ostrzeżeń i innych zmian informacji o produkcie, opisanych w aneksie III do niniejszej opinii.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozpatrzył procedurę z artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE, wynikającą z danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakologicznym dotyczących produktów zawierających kodeinę wskazanych do stosowania w leczeniu bólu u dzieci (patrz aneks I).
- PRAC rozpatrzył ogół dostępnych danych dotyczących produktów zawierających kodeinę wskazanych do stosowania w leczeniu bólu u dzieci w odniesieniu do ryzyka toksycznego działania opioidów. Obejmowało to odpowiedzi MAH i opublikowane dane z piśmiennictwa, które pojawiły się po pierwszym przyznaniu dopuszczenia do obrotu.
- PRAC doszedł do wniosku, że na podstawie dostępnych danych kodeina jest skutecznym lekiem w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym natężeniu, który uważa się za niepoddający się leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi. Jednakże PRAC zauważył, że jej stosowanie może się wiązać z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci toksycznego działania opioidów, szczególnie w populacji dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- PRAC zauważył, że poważne zdarzenia niepożądane w postaci toksycznego działania opioidów są szczególnym problemem w populacji dzieci poddanych zabiegom tonsillektomii i adenotomii w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego.
- PRAC stwierdził również, że na metabolizm kodeiny ma wpływ polimorfizm izoenzymu cytochromu P450 CYP2D6, co może być przyczyną poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z toksycznym działaniem opioidów u osób metabolizujących kodeinę szybko lub bardzo szybko. PRAC uważa, że szczególne ryzyko dotyczy niemowląt karmionych piersią, których matki są osobami bardzo szybko metabolizującymi.
- Dlatego też PRAC jest zdania, że w świetle dostępnych danych oraz w celu zachowania korzystnego stosunku korzyści do ryzyka produkty zawierające kodeinę stosowane w leczeniu bólu powinny być wskazane wyłącznie u dzieci w wieku powyżej 12 lat, a przeciwwskazane u pacjentów pediatrycznych poniżej 18 roku życia poddawanych tonsillektomii i/lub adenotomii w leczeniu zespołu obturacyjnego bezdechu sennego oraz u kobiet karmiących piersią i osób określonych jako bardzo szybko metabolizujące szlakiem CYP2D6. Ponadto produkty zawierające kodeinę należy stosować w najniższej skutecznej dawce przez najkrótszy możliwy okres czasu.

W rezultacie PRAC doszedł do wniosku, że w ramach zatwierdzonych wskazań, przeciwwskazań, ostrzeżeń i innych zmian informacji o produkcie, stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających kodeinę wskazanych do leczenia ostrego bólu o umiarkowanym natężeniu u dzieci w wieku powyżej 12 lat pozostaje pozytywny.

Dlatego też, zgodnie z artykułami 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE PRAC zaleca zmianę dopuszczenia do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w aneksie I oraz dla tych, dla których wyszczególniono poprawki do informacji o produkcie w aneksie III niniejszego zalecenia.

2 – Szczegółowe objaśnienie różnic względem zaleceń PRAC

Po zapoznaniu się z zaleceniami PRAC CMDh zgodził się z ogółem wniosków naukowych i uzasadnień zaleceń. Jednakże CMDh zauważył, że konieczne są zmiany sformułowań zaproponowanych w punkcie 4.2 ChPL oraz punkcie 3 ulotki dla pacjenta w celu ułatwienia praktycznego wdrożenia na poziomie krajowym, biorąc pod uwagę szeroką liczbę produktów złożonych objętych procedurą.

Dlatego też CMDh zmienił brzmienie tych punktów w następujący sposób:

Punkt 4.2 ChPL - Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: W przypadku produktów zawierających wyłącznie kodeinę należy użyć poniższego tekstu.

„Kodeinę należy stosować w najniższej skutecznej dawce przez najkrótszy możliwy okres. Dawkę tę można przyjmować maksymalnie 4 razy na dobę w odstępach nie krótszych niż 6 godzin. Maksymalna dawka dobową kodeiny nie powinna przekraczać 240 mg.”

Uwaga: W przypadku produktów złożonych dawkowanie należy skontrolować na szczeblu krajowym i zaadaptować zgodnie z określonymi wymogami odnośnie do produktu, uwzględniając zawartość pozostałych substancji czynnych. Maksymalna dawka dobową kodeiny nie powinna przekraczać 240 mg.

„Czas trwania leczenia powinien być ograniczony do 3 dni, a jeżeli nie uzyska się skutecznego uśmierzania bólu, zaleca się, aby pacjenci/opiekunowie zasięgnęli porady lekarza.”

„Dzieci i młodzież:

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat:

Uwaga: W przypadku produktów zawierających wyłącznie kodeinę należy użyć poniższego tekstu, jednakże powinien on być skontrolowany na szczeblu krajowym i zaadaptowany zgodnie z określonymi wymogami odnośnie do produktu w kontekście zakresu dawek. Zalecana dawka wynosi w przybliżeniu od 30 do 60 mg.

„Zalecana dawka kodeiny dla dzieci w wieku 12 lat i starszych powinna wynosić [wpisać dawkę na szczeblu krajowym] co sześć godzin w razie potrzeby do maksymalnej dobowej dawki kodeiny wynoszącej 240 mg. Dawkę należy uzależnić od masy ciała (0,5-1 mg/kg).”

Uwaga: W przypadku produktów złożonych dawkowanie należy skontrolować na szczeblu krajowym i zaadaptować zgodnie z określonymi wymogami odnośnie do produktu, uwzględniając zawartość pozostałych substancji czynnych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

„Nie należy stosować kodeiny u dzieci w wieku poniżej 12 lat z uwagi na ryzyko toksycznego działania opioidów wskutek zmiennego i nieprzewidywalnego metabolizmu kodeiny do morfiny (patrz akapity 4.3 i 4.4).”

Punkt 3 UdP - Jak <przyjmować> <stosować> [Nazwa produktu]

„Dzieci w wieku 12 lat lub starsze powinny przyjmować [wypełnić na szczeblu krajowym] co sześć godzin według potrzeby. Nie należy przyjmować więcej niż [wypełnić na szczeblu krajowym - patrz uwaga poniżej] w ciągu 24 godzin.

Uwaga: Dawkowanie należy skontrolować na szczeblu krajowym i zaadaptować zgodnie z określonymi wymogami odnośnie do produktu, uwzględniając w razie potrzeby pozostałe substancje czynne produktów złożonych. Maksymalna dawka dobową kodeiny nie powinna przekraczać 240 mg.

Omawianego leku nie należy przyjmować dłużej niż przez 3 dni. Jeżeli ból nie zmniejszy się po 3 dniach, należy zwrócić się do lekarza po poradę.

[Nazwa produktu] nie powinien być przyjmowany przez dzieci w wieku poniżej 12 lat z uwagi na ryzyko wystąpienia poważnych problemów z oddychaniem”.

Dodatkowo CMDh zauważył, że w świetle powyższych ograniczeń dawkowania, a także ograniczeń zastosowania kodeiny w leczeniu bólu u dzieci powyżej 12 lat może zaistnieć konieczność cofnięcia dopuszczenia do obrotu niektórych produktów. Dlatego też, oprócz zalecenia PRAC dotyczącego zmiany dopuszczeń do obrotu, CMDh jest również zdania, że jeżeli dopuszczenia do obrotu nie można zmienić zgodnie z warunkami uzgodnionymi przez CMDh, państwa członkowskie mogą rozważyć cofnięcie danego dopuszczenia do obrotu.

Porozumienie CMDh

Po rozpatrzeniu zalecenia PRAC z dnia 13 czerwca 2013 r. na podstawie artykułu 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE, osiągnął porozumienie co do cofnięcia lub zmiany, w zależności od zastosowania, dopuszczeń do obrotu produktów leczniczych wskazanych do stosowania w leczeniu bólu u dzieci.

Harmonogram wdrożenia porozumienia zawarto w aneksie IV.