

## **Anexa II**

**Concluzii științifice și motive pentru retragerea sau modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață și explicațiile detaliate ale diferențelor față de recomandările PRAC**

## Concluzii științifice

Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh) are în vedere recomandările de mai jos ale PRAC din 13 iunie 2013 referitoare la medicamentele care conțin codeină, prescrise pentru tratarea durerii la copii.

### 1. Recomandările PRAC

Produsele care conțin codeină sunt autorizate la nivel național în Europa și sunt indicate pentru tratarea durerii la adulți și la copii. Sunt utilizate, de obicei, în asocieri cu alte analgezice cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și analgezicele neopioide. Proprietățile analgezice ale codeinei provin din transformarea ei în morfină de către enzima CYP2D6 a sistemului citocromului P450, iar toxicitatea codeinei este cauzată, în principal, de efectul său opioid. S-a stabilit că CYP2D6 prezintă un polimorfism accentuat, indivizii fiind clasificați, în mod normal, în funcție de activitatea enzimei, în metabolizatori lenți (ML), normali (MN) și ultrarapizi (MU). În timp ce indivizii MN și cei MU sunt susceptibili la toxicitatea morfinei, la cei ML crește riscul lipsei de eficacitate.

În literatura de specialitate au fost descrise numeroase cazuri de toxicitate de natură opioidă la copiii tratați cu codeină, unele având rezultat letal. Acești copii au fost supuși amigdalectomiei pentru apneea obstructivă în somn și, după utilizarea codeinei ca analgezic în doze terapeutice, au prezentat depresie respiratorie. În plus, a fost raportat un caz letal de depresie respiratorie la un sugar nou-născut a cărui mamă era un metabolizator CYP2D6 ultrarapid. Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a discutat această problemă în timpul ședinței din septembrie 2012 și s-a arătat preocupat de potențiala toxicitate opioidă gravă asociată cu utilizarea codeinei ca analgezic la populația pediatrică. De aceea, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a fost inițiată o sesizare pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al codeinei în tratarea durerii la copii.

După analiza tuturor datelor disponibile referitoare la eficacitatea și siguranța medicamentelor care conțin codeină indicate în tratarea durerii la copii, inclusiv a răspunsurilor depuse de către deținătorii autorizației de punere pe piață (DAPP), PRAC a observat că informațiile existente referitoare la farmacocinetica metabolizării codeinei la copii sunt mai reduse față de cele disponibile pentru adulți. Datele disponibile sugerează că maturitatea sistemului renal și enzimele pentru metabolizarea medicamentului, greutatea corporală sau compoziția și ontogenia enzimelor implicate în metabolismul și farmacologia codeinei pot fi determinante pentru efectele sale analgezice sau toxice și, de aceea, au ca rezultat diferențe farmacocinetice la copii comparativ cu adulți, și între diferitele grupe de vârstă (nou-născuți, bebeluși).

În ceea ce privește eficacitatea, după evaluarea datelor disponibile referitoare la eficacitate, PRAC a fost de părere că profilul analgezic al codeinei în gestionarea durerii postoperatorii la copii nu este superior celui al altor analgezice, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și analgezicele neopioide. Totuși, PRAC a concluzionat că codeina încă are un loc în tratarea durerii acute la populația pediatrică, dar, avându-se în vedere motivele de îngrijorare în ceea ce privește riscurile asociate, trebuie utilizată numai în tratarea durerii moderat acute care se consideră că nu poate fi ameliorată prin alte analgezice. Se recomandă, de asemenea, să fie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru o perioadă de timp cât mai scurtă.

Deși admite faptul că rămân incertitudini în ceea ce privește identificarea populațiilor pediatrice cu risc crescut și impactul vârstei asupra metabolismului codeinei, PRAC este de părere că nou-născuții, copiii mici și copiii până la 12 ani pot fi mai vulnerabili la toxicitatea opioidă. Pentru a minimiza riscurile, PRAC a considerat că medicamentul codeină trebuie utilizat numai la copiii cu vârsta de peste 12 ani, deoarece sistemul lor enzimatic responsabil de metabolizarea codeinei poate fi considerat comparabil cu cel al adulților. În plus, CYP2D6 prezintă un polimorfism accentuat, prezentând, cel mai probabil, un răspuns slab la tratament în cazul metabolizatorilor

lenți, în timp ce metabolizatorii normali și ultrarapizi sunt susceptibili la evenimentele adverse grave și letale ale toxicității opioide. PRAC consideră că, în practică, realizarea unui screening al genotipului/fenotipului pacienților înainte de prescrierea codeinei este nefezabilă și, prin urmare, recomandă atenționările adecvate pentru a se sublinia aceste riscuri, inclusiv semnele și simptomele toxicității opioide și estimările prevalenței metabolizatorilor ultrarapizi în diferitele populații.

PRAC a remarcat că cele șase cazuri publicate de toxicitate opioidă (din care trei cu rezultat letal) la copiii care au luat codeină în dozele recomandate după amigdalectomie și/sau adenoidectomie pentru apneea obstructivă de somn au apărut la copii. Ulterior s-a descoperit că trei dintre ei erau metabolizatori ultrarapizi sau normali ai codeinei, iar problemele respiratorii preexistente i-ar fi putut face mai susceptibili să dezvolte depresie respiratorie, atunci când codeina este transformată în niveluri crescute de morfină la metabolizatorii ultrarapizi. Prin urmare, PRAC consideră că la copiii cu vârsta sub 18 ani supuși amigdalectomiei și/sau adenoidectomiei pentru sindrom obstructiv de apnee în somn, trebuie contraindicată utilizarea codeinei. În plus, PRAC recomandă precauție în cazul subpopulațiilor specifice de pacienți care pot avea căile respiratorii deja afectate și care necesită ameliorarea durerii postoperatorii, precum și atenționări adecvate introduse în informațiile referitoare la produs.

PRAC a mai ținut cont, de asemenea, de cazul de depresie respiratorie care a fost publicat și care a dus la moartea unui sugar nou-născut a cărui mamă era un metabolizator CYP2D6 ultrarapid. A fost acceptat că acest caz s-a datorat prezenței de metaboliți ai codeinei în laptele matern și, prin urmare, PRAC a atras atenția asupra riscului de toxicitate opioidă la bebeluși, care poate fi fatală, atunci când mama este un metabolizator ultrarapid. Până în prezent, au fost publicate cel puțin 44 de cazuri de depresie respiratorie la nou-născuți alăptați, ale căror mame luau codeină. În lumina acestor date, PRAC recomandă contraindicarea codeinei la femeile care alăptează. Utilizarea codeinei trebuie, de asemenea, contraindicată pacienților de orice vârstă despre care se știe că sunt metabolizatori ultrarapizi ai CYP2D6.

PRAC a ajuns de asemenea la concluzia că datele disponibile arată că în doze mari, codeina are un efect de platou, peste care are loc o creștere semnificativă a incidenței reacțiilor adverse la medicament și că acestea sunt dependente de doză. De aceea, PRAC consideră adecvat pentru utilizarea în pediatrie un interval de dozare cuprins între 0,5 și 1 mg/kg, cu o dozare exactă bazată pe greutatea corporală și cu o durată de utilizare limitată la trei zile.

### **Raportul beneficiu-risc**

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a ajuns la concluzia că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin codeină, indicate în traterea durerii moderat acute la copii rămâne favorabil, fiind sub incidența indicației, contraindicațiilor, prevențiilor și altor modificări ale informației despre produs alocate, după cum sunt prezentate în Anexa III.

### **Motivele recomandărilor PRAC**

Având în vedere că,

- PRAC a luat în considerare procedura din articolul 31 din Directiva 2001/83/CE elaborată pe baza datelor de farmacovigilență pentru produsele care conțin codeină indicate în traterea durerii la copii (vezi Anexa I).
- PRAC a luat în considerare totalitatea datelor disponibile referitoare la riscul toxicității opioide pentru produsele care conțin codeină indicate în traterea durerii la copii. Acestea

includeau răspunsurile deținătorilor autorizației de punere pe piață și datele publicate în literatura de specialitate devenite disponibile după acordarea autorizațiilor inițiale de punere pe piață.

- PRAC a ajuns la concluzia că datele disponibile indică faptul că medicamentul codeină rămâne un analgezic eficace în tratarea durerii moderat acute care se consideră că nu poate fi ameliorată cu alte analgezice. Cu toate acestea, PRAC consideră, de asemenea, că utilizarea sa poate fi asociată cu evenimente adverse grave de toxicitate opioidă, mai ales la populația pediatrică cu vârsta sub 12 ani.
- PRAC consideră că evenimentele adverse grave de toxicitate opioidă sunt de un interes special în cazul pacienților supuși amigdalectomiei și/sau adenoidectomiei pentru tratarea sindromului obstructiv de apnee în somn și în cazul pacienților cu funcția respiratorie afectată.
- PRAC a constatat, de asemenea, faptul că polimorfismul enzimei CYP2D6 a sistemului citocrom P450 influențează metabolismul codeinei, care poate duce la evenimente adverse grave de toxicitate opioidă la metabolizatorii de codeină ultrarapizi sau normali. PRAC consideră acest risc ca fiind relevant pentru sugarii ale căror mame sunt metabolizatori de codeină ultrarapizi.
- Prin urmare, PRAC consideră, în contextul datelor disponibile și pentru a menține un raport beneficiu-risc favorabil, că produsele care conțin codeină indicate în tratarea durerii trebuie prescrise numai copiilor cu vârsta de peste 12 ani și trebuie contraindicate la pacienții cu vârste sub 18 ani supuși amigdalectomiei și/sau adenoidectomiei pentru sindrom obstructiv de apnee în somn, ca și la femeile care alăptează și la pacienții despre care se știe că sunt metabolizatori ultrarapizi ai CYP2D6. În plus, produsele care conțin codeină trebuie utilizate în doze minime și pentru o perioadă cât mai scurtă cu putință.

În consecință, PRAC a ajuns la concluzia că sub incidența indicației, contraindicațiilor, restricțiilor, atenționărilor și a altor modificări ale informațiilor despre produs care au fost aprobate, raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin codeină, indicate în tratarea durerii moderat acute la copiii cu vârsta de peste 12 ani, rămâne favorabil.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele enumerate în Anexa I și pentru care modificările informațiilor despre produs sunt prezentate în Anexa III a recomandării.

## **2 – Explicații detaliate ale diferențelor față de recomandările PRAC**

Având în vedere recomandările PRAC, CMDh a acordat în totalitate concluziile științifice și motivele pentru recomandare. Totuși, CMDh consideră că sunt necesare modificări ale formulării propuse în Secțiunea 4.2. a Rezumatului caracteristicilor produsului și în secțiunea 3 a prospectului, pentru a facilita implementarea parțială la nivel național, având în vedere varietatea de produse combinate incluse în procedură.

De aceea, CMDh a reformulat aceste secțiuni după cum urmează:

### **Secțiunea 4.2 a RCP– Posologie și mod de administrare**

*Notă: pentru produsele care conțin numai codeină, se va utiliza textul de mai jos.*

„Codeina trebuie administrată în cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Această doză poate fi luată de până la 4 ori pe zi, la intervale care să nu fie mai scurte de 6 ore. Doza zilnică maximă de codeină nu trebuie să depășească 240 mg”.

*Notă: pentru produsele combinate, posologia trebuie revizuită la nivel național și adaptată astfel încât să reflecte condițiile necesare privind produsul, luând în considerare celelalte substanțe active. Doza zilnică maximă de codeină nu trebuie să depășească 240 mg.*

„Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile și, dacă nu se obține nicio ameliorare a durerii, pacienții/îngrijitorii trebuie sfătuiți să consulte un medic.”

#### „Populația pediatrică:

##### Copii cu vârste între 12 și 18 ani:

*Notă: pentru produsele care conțin numai codeină, trebuie utilizat textul de mai jos, dar trebuie revizuit la nivel național și adaptat astfel încât să reflecte condițiile necesare privind produsul în ceea ce privește intervalul de dozare. Intervalul aproximativ recomandat este între 30 și 60 mg.*

„Doza recomandată de codeină pentru copiii cu vârsta de 12 ani și peste trebuie să fie de [intervalul de dozare de completat național] o dată la 6 ore, dacă este necesar până la o doză maximă de codeină de 240 mg pe zi. Doza este în funcție de greutatea corporală (0,5-1 mg/kg).”

*Notă: pentru produsele combinate, posologia trebuie revizuită la nivel național și adaptată astfel încât să reflecte condițiile necesare privind produsul, luând în considerare celelalte substanțe active.*

##### Copii cu vârsta sub 12 ani:

„Codeina nu se administrează la copiii cu vârsta sub 12 ani din cauza riscului de toxicitate opioidă datorată metabolizării variabile și neprevăzute a codeinei în morfină (vezi secțiunile 4.3 și 4.4).”

### **Secțiunea 3 a prospectului – Mod de <administrare> <utilizare> [Numele Produsului]**

„Copiii cu vârsta de 12 ani și peste trebuie să ia [a se completa la nivel național] o dată la 6 ore, după cum este necesar. A nu se administra mai mult de [a se completa la nivel național și vezi nota de mai jos] în 24 de ore.

*Notă: posologia trebuie revizuită la nivel național și adaptată astfel încât să reflecte condițiile necesare privind produsul, dacă este nevoie a se lua în considerare celelalte substanțe active în produsele combinate. Doza zilnică maximă de codeină nu trebuie să depășească 240 mg.*

Acest medicament nu se administrează mai mult de 3 zile. Dacă durerea nu se ameliorează după 3 zile, cereți sfatul medicului curant.

[Numele produsului] nu se administrează la copiii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de probleme grave de respirație”.

În plus, CMDh consideră că, în lumina restricțiilor de posologie de mai sus, ca și a restricțiilor utilizării codeinei în tratarea durerii la copiii cu vârsta de peste 12 ani, este posibil ca unele autorizații de punere pe piață să fie revocate. De aceea, în plus față de recomandările PRAC de modificare a autorizațiilor de punere pe piață, CMDh a fost de asemenea de acord că, dacă o autorizație de punere pe piață nu poate fi modificată conform termenilor acordului CMDh, statele membre pot lua în considerare revocarea acelei autorizații de punere pe piață.

### **Acordul CMDh**

Având în vedere recomandările PRAC din data de 13 iunie 2013, conform articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a ajuns la un acord de revocare sau de modificare, după cum este cazul, a autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor care conțin codeină indicate în tratarea durerii la copii.

Programul implementării acordului este prezentat în Anexa IV.