



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 juni 2013  
EMA/385716/2013

## Restriktioner för användning av kodein för smärtlindring hos barn – CMDh godkänner PRAC:s rekommendation

Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMDh) har i samförstånd godkänt en serie riskminimeringsåtgärder riktade mot säkerhetsproblem med läkemedel som innehåller kodein när sådana används för att behandla smärta hos barn. Kodein är en opioid som är godkänd som smärtlindrande medel för vuxna och barn. Kodeins effekt på smärta beror på att det omvandlas till morfin i patientens kropp.

Detta grundas på en granskning av dessa läkemedel gjord av EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), som har undersökt rapporter om allvarlig och dödlig andningsdepression hos barn efter intag av kodein för smärtlindring. De flesta av fallen uppkom efter kirurgiskt avlägsnande av tonsillerna eller adenoider (körtlar bakom näsan) för obstruktiv sömnapné (frekventa andningsavbrott under sömn).

Det fanns belägg för att vissa av barnen som fick svåra biverkningar var "ultrasnabba metaboliserare" av kodein. Hos dessa patienter omvandlas kodein till morfin i kroppen med en snabbare takt än normalt, vilket leder till höga nivåer av morfin i blodet. Detta kan i sin tur ge toxiska effekter, till exempel andningsdepression.

PRAC drog slutsatsen att det behövs ett antal riskminimeringsåtgärder för att säkerställa att läkemedlet endast ges som smärtlindring till barn för vilka nyttan är större än riskerna. CMDh instämde i PRAC:s slutsatser och godkände följande rekommendationer:

- Läkemedel som innehåller kodein bör endast användas för att behandla akut (kortvarig) måttlig smärta hos barn över 12 år, och endast om smärtan inte kan lindras med andra smärtstillande medel, till exempel paracetamol eller ibuprofen, på grund av risken för andningsdepression som är förenad med användningen av kodein.
- Kodein bör inte ges alls till barn (under 18 år) som genomgår operation för avlägsnande av tonsillerna eller adenoider för att behandla obstruktiv sömnapné, eftersom dessa patienter är känsligare för andningsproblem.
- Produktinformationen för dessa läkemedel bör innehålla en varning om att barn med tillstånd som är förenade med andningsproblem inte bör använda kodein.



Risken för biverkningar av kodein kan även gälla vuxna. Kodein bör därför varken användas av personer, oavsett ålder, som har konstaterats vara ultrasnabba metaboliserare eller ammande mödrar (eftersom kodein kan överföras till barnet via bröstmjolk). Produktinformationen för kodein bör även innehålla allmän information till hälso- och sjukvårdspersonal, patienter och vårdare om risken för morfinbiverkningar med kodein, och hur man känner igen dessa symtom.

Eftersom PRAC-rekommendationen godkändes i samförstånd av CMDh, kommer den nu att genomföras direkt av alla medlemsländer, i enlighet med en överenskommen tidtabell.

### **Information till patienter**

- På grund av en risk för andningsproblem har användningen av kodeinläkemedel för smärtlindring hos barn begränsats: dessa läkemedel får nu endast användas för att behandla akut (kortvarig) måttlig smärta hos barn över 12 år, och endast om smärtan inte kan lindras med andra smärtstillande medel, till exempel paracetamol eller ibuprofen.
- Barn (under 18 år) som genomgår operation för avlägsnande av tonsillerna eller adenoider för att behandla obstruktiv sömnapné (frekventa andningsavbrott under sömnen) får inte ges kodein eftersom de löper större risk för andningsproblem.
- Mödrar som ammar bör inte ta kodein eftersom kodein kan överföras till barnet via bröstmjolk.
- Patienter som har konstaterats vara "ultrasnabba metaboliserare", vilket betyder att de löper en större risk för allvarliga biverkningar med kodein, bör inte använda kodein som smärtlindring.
- Föräldrar eller vårdare som lägger märke till något av följande symtom hos en patient som fått kodein ska sluta att ge läkemedlet och omedelbart kontakta läkare: långsam eller grund andning, förvirring, sömnhet, små pupiller, illamående eller kräkningar, förstoppning och bristande aptit.
- Om du eller ditt barn behandlas med kodein och har frågor eller är oroliga när det gäller behandlingen, tala med läkare eller apotekspersonal.

### **Information till hälso- och sjukvårdspersonal**

- Kodein är nu endast indicerat till patienter som är äldre än 12 år för behandling av akut måttlig smärta som inte kan lindras med andra smärtstillande medel, till exempel paracetamol eller ibuprofen (som enda läkemedel).
- Kodein ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid.
- Kodein är nu kontraindicerat: för alla pediatrika patienter (0–18 år) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné syndrom och för patienter, oavsett ålder, som har konstaterats vara ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare (upp till cirka 10 procent av alla kaukasier är CYP2D6 ultrasnabba metaboliserare, men prevalensen skiljer sig åt beroende på etnisk tillhörighet), på grund av en ökad risk för att utveckla allvarliga och livshotande biverkningar; samt för kvinnor som ammar.
- Kodein rekommenderas inte för användning till barn för vilka andningsfunktionen kan vara nedsatt eftersom detta kan förvärra symtomen på morfintoxicitet.

Dessa rekommendationer grundas på en granskning av tillgängliga säkerhets- och effektdata för kodein när det används för smärtlindring hos barn, inklusive farmakokinetiska data, kliniska studier, data efter godkännande för försäljning i Europa och övrig publicerad litteratur:

- Även om morfininducerade biverkningar kan uppkomma vid alla åldrar tyder nuvarande evidens på att barn under 12 år löper särskild risk för livshotande andningsdepression med kodein. Det verkar även vara en särskilt hög risk för pediatrika patienter som kanske redan har tränga luftvägar och behöver smärtlindring efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi.
- Sex fall (inklusive 3 med dödlig utgång) av andningsdepression hos barn som behandlades med kodein i rekommenderade doser efter att ha genomgått tonsillektomi för obstruktiv sömnapné granskades. Man fann att några av barnen var CYP2D6 ultrasnabba metaboliserare. Dessutom beskrevs i en publicerad fallrapport ett fall av andningsdepression som ledde till döden för ett ammat nyfött barn vars mor använde kodein och var en CYP2D6 ultrasnabb metaboliserare.
- Den farmakokinetiska profilen för kodein har studerats på vuxna men det finns endast begränsad information om barn. Tillgängliga data tyder på att yngre barn kan ha en reducerad förmåga att metabolisera kodein, men att enzymsystemet som står för metabolismen av kodein kan betraktas som fullmoget vid 12 års ålder.
- Tillgängliga effektdata om kodein för smärtlindring hos barn tyder på att den analgetiska effekten av kodein på smärta inte är bättre än effekten av andra smärtstillande medel, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och icke-opioida smärtstillande medel. Icke desto mindre anses det att kodein fortfarande hör hemma i behandlingen av akut smärta i den pediatrika populationen, men med tanke på oron angående dess risker bör det endast användas i enlighet med de(n) uppdaterade indikationen, kontraindikationerna, varningarna och de övriga ändringarna i produktinformationen som beskrivs ovan.

---

### **Mer om läkemedlet**

Kodein är ett allmänt använt opioidläkemedel för smärtlindring. Det används även vid behandling av hosta, även om denna användning inte omfattas av den nuvarande granskningen. Inom Europeiska unionen (EU) har läkemedel som innehåller kodein godkänts genom nationella förfaranden, och är tillgängliga antingen på recept eller receptfritt i de olika medlemsländerna. Kodein marknadsförs som ett läkemedel med endast ett innehållsämne eller i kombination med andra substanser som till exempel aspirin eller paracetamol.

Kodeins effekt på smärta beror på dess omvandling till morfin. Kodein omvandlas till morfin i kroppen av ett enzym som kallas CYP2D6. Barnen som hade lidit av svåra biverkningar hade evidens för att vara "CYP2D6 ultrasnabba metaboliserare" av kodein. Hos dessa patienter omvandlas kodein till morfin i kroppen med en snabbare takt än normalt, vilket leder till höga nivåer av morfin i blodet, något som kan ge toxiska effekter, till exempel andningsproblem.

### **Mer om förfarandet**

Granskningen inleddes 3 oktober 2012, på begäran av läkemedelsverket i Storbritannien enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. Efter diskussioner utökades 31 oktober 2012 granskningens omfattning från postoperativ smärtlindring hos barn till smärtlindring hos barn.

En granskning av dessa data utfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). Eftersom läkemedel som innehåller kodein alla är godkända nationellt, skickades PRAC:s rekommendationer till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMDh), som antog en slutlig ståndpunkt. CMDh, ett organ som representerar EU:s medlemsländer, ansvarar för att säkerställa harmoniserade säkerhetsstandarder för läkemedel som godkänns genom nationella förfaranden inom EU.

Eftersom CMDh:s ståndpunkt antogs i samförstånd, kommer den att genomföras direkt av medlemsländerna.

### **Kontakta våra pressekreterare**

---

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tfn: +44 (0)20 7418 8427

E-post: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)