



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 Ιουνίου 2013
EMA/385716/2013

Περιορισμοί σχετικά με τη χρήση της κωδεΐνης για την ανακούφιση από τον πόνο σε παιδιά – η CMDh εγκρίνει τις συστάσεις της PRAC

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) ενέκρινε με συναίνεση μια σειρά μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου για τη διευθέτηση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κωδεΐνη, στις περιπτώσεις που αυτά χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του πόνου σε παιδιά. Η κωδεΐνη είναι οπιοειδές που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας ως αναλγητικό για ενήλικες και παιδιά. Η επίδραση της κωδεΐνης στον πόνο οφείλεται στην μετατροπή της σε μορφίνη στο σώμα του ασθενή.

Οι περιορισμοί που διατυπώνονται προέκυψαν κατόπιν επανεξέτασης των εν λόγω φαρμάκων από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA, η οποία διερεύνησε τις αναφορές περιστατικών σοβαρής και θανατηφόρας αναπνευστικής καταστολής σε παιδιά μετά τη λήψη κωδεΐνης για την ανακούφιση από τον πόνο. Τα περισσότερα περιστατικά παρατηρήθηκαν μετά από χειρουργική αφαίρεση αμυγδαλών ή αδενοειδών εκβλαστήσεων για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (συχνή διακοπή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου).

Για ορισμένα από τα παιδιά που εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες υπήρχαν αποδείξεις υπερταχείας μεταβολικής ικανότητας της κωδεΐνης. Στους εν λόγω ασθενείς, η κωδεΐνη μετατρέπεται σε μορφίνη στο σώμα με ταχύτερο ρυθμό από τον φυσιολογικό, με αποτέλεσμα την παρουσία υψηλών επιπέδων μορφίνης στο αίμα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν τοξικές επιδράσεις όπως η αναπνευστική καταστολή.

Η PRAC απεφάνθη ότι απαιτούνται ορισμένα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο χορηγείται για την ανακούφιση από τον πόνο μόνο στα παιδιά για τα οποία το όφελος υπερτερεί των κινδύνων. Η CMDh συμφώνησε με το πόρισμα της PRAC και ενέκρινε τις ακόλουθες συστάσεις:

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για την αντιμετώπιση του οξέος (βραχείας διάρκειας) μέτριου πόνου σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών και μόνο εάν ο πόνος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφίνη, λόγω του κινδύνου αναπνευστικής καταστολής που σχετίζεται με τη χρήση της κωδεΐνης.



- Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών) τα οποία υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση αμυγδαλών ή αδενοειδών εκβλαστήσεων για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς οι εν λόγω ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε αναπνευστικά προβλήματα.
- Οι πληροφορίες προϊόντος για τα εν λόγω φάρμακα πρέπει να περιέχουν προειδοποίηση η οποία να αναφέρει ότι τα παιδιά με παθήσεις σχετιζόμενες με αναπνευστικά προβλήματα δεν πρέπει να χρησιμοποιούν κωδεΐνη.

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χρήση της κωδεΐνης αφορά επίσης και τους ενήλικες. Ως εκ τούτου, η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας που είναι γνωστό ότι έχουν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα ούτε σε θηλάζουσες μητέρες (επειδή η κωδεΐνη διέρχεται μέσω του μητρικού γάλακτος στο βρέφος). Στις πληροφορίες προϊόντος της κωδεΐνης πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται γενικές πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, τους ασθενείς και τους φροντιστές σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών της μορφής που προκύπτει από τη χρήση της κωδεΐνης και πώς να αναγνωρίζουν τα συμπτώματά τους.

Καθώς οι συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν με συναίνεση από την CMDh, θα εφαρμοσθούν άμεσα από όλα τα κράτη μέλη βάσει συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

Πληροφορίες προς τους ασθενείς

- Λόγω του κινδύνου αναπνευστικών προβλημάτων, περιορίζεται η χρήση φαρμάκων που περιέχουν κωδεΐνη για την ανακούφιση από τον πόνο σε παιδιά. Τα εν λόγω φάρμακα προορίζονται πλέον μόνο για την αντιμετώπιση του οξέος (βραχείας διάρκειας) μέτριου πόνου σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών και μόνο εάν ο πόνος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφίνη.
- Όλα τα παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών) τα οποία υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση αμυγδαλών ή αδενοειδών εκβλαστήσεων για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (συχνή διακοπή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου) δεν πρέπει να λαμβάνουν κωδεΐνη, καθώς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών προβλημάτων.
- Οι μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν κωδεΐνη διότι η κωδεΐνη διέρχεται μέσω του μητρικού γάλακτος στο βρέφος.
- Οι ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα, το οποίο σημαίνει ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με την κωδεΐνη, δεν πρέπει να χρησιμοποιούν κωδεΐνη για την ανακούφιση από τον πόνο.
- Οι γονείς και οι φροντιστές που θα παρατηρήσουν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα σε κάποιον ασθενή που λαμβάνει κωδεΐνη πρέπει να διακόψουν τη χορήγηση του φαρμάκου και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια: αργή ή ρηχή αναπνοή, σύγχυση, υπνηλία, μικρή κόρη του οφθαλμού, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, δυσκοιλιότητα και έλλειψη όρεξης.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε θεραπεία με κωδεΐνη και έχετε οποιαδήποτε απορία ή ανησυχία σχετικά με τη θεραπεία, πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η κωδεΐνη ενδείκνυται επί του παρόντος μόνο για ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών, για την αντιμετώπιση του οξέος μέτριου πόνου ο οποίος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφίνη (χορηγούμενα μεμονωμένα).

- Η κωδεΐνη πρέπει να χορηγείται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατόν χρονικό διάστημα.
- Η κωδεΐνη αντενδείκνυται πλέον σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς (0-18 ετών) οι οποίοι υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοειδεκτομή για την αντιμετώπιση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς και σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας με διαπιστωμένη υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 (περίπου 10% των Καυκάσιων έχουν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, αλλά η συχνότητα εμφάνισης διαφέρει ανάλογα με τη φυλή και την εθνοτική ομάδα), λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και σε θηλάζουσες γυναίκες.
- Η κωδεΐνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με δυνητικά επιβαρυμένη αναπνευστική λειτουργία, καθώς το φάρμακο ενδέχεται να επιδεινώσει τα συμπτώματα τοξικότητας λόγω της μορφίνης.

Οι εν λόγω συστάσεις διατυπώθηκαν κατόπιν επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της κωδεΐνης για την ανακούφιση από τον πόνο σε παιδιά, μεταξύ των οποίων φαρμακοκινητικά δεδομένα, κλινικές μελέτες, μετεγκριτικά δεδομένα από την Ευρώπη και δεδομένα από τη λοιπή δημοσιευμένη βιβλιογραφία:

- Παρά το γεγονός ότι οι προκαλούμενες από τη μορφίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν σε όλες τις ηλικίες, οι επί του παρόντος διαθέσιμες αποδείξεις δείχνουν ότι τα παιδιά κάτω των 12 ετών διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή αναπνευστικής καταστολής με τη χρήση κωδεΐνης. Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τους παιδιατρικούς ασθενείς με πιθανώς ήδη επιβαρυσμένους αεραγωγούς, οι οποίοι έχουν ανάγκη ανακούφισης από τον πόνο μετά από αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοειδεκτομή.
- Εξετάστηκαν έξι περιστατικά (περιλαμβανομένων 3 με θανατηφόρα έκβαση) αναπνευστικής καταστολής σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κωδεΐνη στις συνιστώμενες δόσεις μετά από χειρουργική επέμβαση αμυγδαλεκτομής για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Όπως διαπιστώθηκε, ορισμένα από τα παιδιά είχαν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6. Επιπλέον, σε ένα δημοσιευμένο περιστατικό αναφέρθηκε θανατηφόρα αναπνευστική καταστολή σε θηλάζον νεογνό του οποίου η μητέρα λάμβανε κωδεΐνη και είχε υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.
- Η φαρμακοκινητική εικόνα της κωδεΐνης έχει μελετηθεί σε ενήλικες, οι διαθέσιμες πληροφορίες όμως για τα παιδιά είναι περιορισμένες. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι υπάρχει μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της κωδεΐνης σε μικρότερα παιδιά, το ενζυμικό όμως σύστημα που είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της κωδεΐνης θεωρείται ότι είναι πλήρως ώριμο στην ηλικία των 12 ετών.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας της κωδεΐνης στην ανακούφιση από τον πόνο σε παιδιά υποδηλώνουν ότι η αναλγητική επίδραση της κωδεΐνης στον πόνο δεν είναι ανώτερη αυτής άλλων αναλγητικών, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα μη οπιοειδή αναλγητικά. Ωστόσο, θεωρείται ότι η κωδεΐνη εξακολουθεί να αποτελεί αποτελεσματικό αναλγητικό για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου στον παιδιατρικό πληθυσμό και, δεδομένων των ανησυχιών σχετικά με τους κινδύνους της, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με την επικαιροποιημένη ένδειξη, τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις και τις άλλες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος που περιγράφονται ανωτέρω.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η κωδεΐνη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο οπιοειδές φάρμακο για την ανακούφιση από τον πόνο. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του βήχα, παρότι η συγκεκριμένη ένδειξη δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας επισκόπησης. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη έχουν λάβει έγκριση μέσω εθνικών διαδικασιών και διατίθενται, συνταγογραφούμενα ή μη, σε διάφορα κράτη μέλη. Η κωδεΐνη διατίθεται ως φάρμακο ενός μόνο συστατικού ή σε συνδυασμό με άλλες ουσίες όπως η ασπιρίνη ή η παρακεταμόλη.

Η επίδραση της κωδεΐνης στον πόνο οφείλεται στην μετατροπή της σε μορφίνη. Η κωδεΐνη μετατρέπεται σε μορφίνη στο σώμα μέσω ενός ενζύμου που ονομάζεται CYP2D6. Για τα παιδιά που εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση κωδεΐνης υπήρχαν αποδείξεις υπερταχείας μεταβολικής ικανότητας του CYP2D6. Σε αυτούς τους ασθενείς η κωδεΐνη μετατρέπεται στο σώμα τους σε μορφίνη με ταχύτερο ρυθμό από τον φυσιολογικό, με αποτέλεσμα την παρουσία υψηλών επιπέδων μορφίνης στο αίμα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν τοξικές επιδράσεις, όπως αναπνευστική δυσχέρεια.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση ξεκίνησε στις 3 Οκτωβρίου 2012, κατόπιν αιτήματος του Οργανισμού Φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK. Μετά από συζήτηση, στις 31 Οκτωβρίου 2012 το πεδίο της επανεξέτασης επεκτάθηκε από την «ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο σε παιδιά» στην «ανακούφιση από τον πόνο σε παιδιά».

Η επανεξέταση των εν λόγω δεδομένων διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC). Λόγω του ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κωδεΐνη είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία εξέδωσε οριστική γνώμη. Η CMDh, οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθώς η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση, θα εφαρμοσθεί άμεσα από τα κράτη μέλη.

Στοιχεία επικοινωνίας εκπροσώπων Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu