



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. června 2013
EMA/385716/2013

Omezení použití kodeinu k úlevě od bolesti u dětí - skupina CMDh schvaluje doporučení výboru PRAC

Koordinální skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky (CMDh) jednomyslně schválila řadu opatření pro minimalizaci rizik za účelem řešení bezpečnostních rizik u léčivých přípravků obsahujících kodein při použití k léčbě bolesti u dětí. Kodein je opioid, který je registrován jako léčivo proti bolesti u dospělých i u dětí. Účinek kodeinu na bolest je zprostředkován jeho konverzí na morfin v těle pacienta.

Toto omezení následuje po přezkoumání těchto léčivých přípravků Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky, které se zabývalo zprávami o závažných a fatálních případech respiračního útlumu u dětí po užití kodeinu k úlevě od bolesti. Většina případů se objevila po chirurgickém odstranění krčních mandlí nebo adenoidních vegetací z důvodu obstrukční spánkové apnoe (častého přerušování dýchání během spánku).

U některých dětí, u kterých byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky, bylo dokázáno, že se jedná o „ultrarychlé metabolizátory“ kodeinu. U těchto pacientů je kodein v těle přeměňován na morfin rychleji než obvykle, což má za následek vysoké hladiny morfinu v krvi, jež mohou mít toxické účinky, jako například respirační útlum.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že je nutná řada opatření pro minimalizaci rizik, zajišťujících, aby léčivý přípravek pro úlevu od bolesti byl podáván pouze dětem, u kterých jsou přínosy vyšší než rizika. Skupina CHDh souhlasila se závěry výboru PRAC a schválila následující doporučení:

- léčivé přípravky obsahující kodein by se měly používat pouze k léčbě akutní (krátkodobé) středně silné bolesti u dětí nad 12 let věku a pouze tehdy, když úlevy není možné dosáhnout jinými léčivy proti bolesti, jako je paracetamol a ibuprofen, vzhledem k riziku respiračního útlumu spojeného s použitím kodeinu,
- kodein by se neměl vůbec užívat u dětí (mladších 18 let věku), které podstupují chirurgický výkon odstranění krčních mandlí či adenoidní vegetace za účelem léčby obstrukční spánkové apnoe, protože tyto pacienti jsou vnímavější k respiračním problémům,
- informace o přípravku u těchto léčivých přípravků by měly obsahovat výstražné upozornění, že děti s onemocněními spojenými s dechovými obtížemi by neměly kodein užívat.



Riziko nežádoucích účinků u kodeinu se může vztahovat též na dospělé. Kodein by proto neměly užívat osoby jakéhokoli věku, u nichž je známo, že jsou ultrarychlými metabolizátory, ani kojící matky (protože kodein může prostřednictvím mateřského mléka přecházet do těla kojeného dítěte). Informace o přípravku u kodeinu by také měly obsahovat všeobecné informace pro zdravotnické pracovníky, pacienty i pečovatele o riziku morfinových nežádoucích účinků u kodeinu i informace o tom, jak rozpoznat jejich symptomy.

Protože doporučení výboru PRAC bylo skupinou CHDh jednomyslně schváleno, bude nyní zavedeno přímo členskými státy podle dohodnutého časového plánu.

Informace pro pacienty

- Vzhledem k riziku dechových obtíží bylo použití léčivých přípravků obsahujících kodein u dětí omezeno: tyto léčivé přípravky se nyní mohou používat pouze k léčbě akutní (krátkodobé) středně silné bolesti u dětí nad 12 let věku a pouze tehdy, když úlevy není možné dosáhnout jinými léčivy proti bolesti, jako jsou paracetamol a ibuprofen.
- Dětem (mladším 18 let), které podstupují chirurgický výkon odstranění krčních mandlí či adenoidní vegetace pro léčbu obstrukční spánkové apnoe (častého přerušování dýchání během spánku), se kodein nesmí podávat, protože je u nich vyšší riziko dechových obtíží.
- Kojící matky by kodein neměly používat, protože kodein může prostřednictvím mateřského mléka přecházet do těla dítěte.
- Pacienti, o nichž je známo, že jsou „ultrarychlými metabolizátory“, což znamená, že je u nich vyšší riziko závažných nežádoucích účinků kodeinu, by neměli kodein k úlevě od bolesti užívat.
- Rodiče či pečující osoby by měli přestat léčivý přípravek podávat a okamžitě by měli vyhledat lékařskou pomoc, jestliže u pacienta, kterému je podáván kodein, zaznamenají kterýkoli z následujících symptomů: zpomalené či mělké dýchání, zmatenost, ospalost, malé zorničky, pocit na zvracení, zácpu a ztrátu chuti k jídlu.
- Jestliže jste vy nebo vaše dítě léčeni kodeinem a máte jakékoli otázky nebo obavy týkající se vaší léčby, konzultujte je s vaším lékařem či lékárníkem.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Kodein je nyní indikován pouze u pacientů starších 12 let věku k léčbě akutní středně závažné bolesti, u které nelze dosáhnout úlevy jinými analgetiky, jako jsou paracetamol nebo ibuprofen (samostatně).
- Kodein by se měl užívat v minimální účinné dávce po nejkratší časové období.
- Kodein je nyní kontraindikován: u všech pediatrických pacientů (ve věku 0-18 let), kteří podstupují tonzilektomii a/nebo adenoidektomii pro syndrom obstrukční spánkové apnoe, a u pacientů všech věkových skupin, o nichž je známo, že jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 (ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 je přibližně až 10 % bělochů, ale prevalence se mění podle rasy a etnické skupiny), z důvodu zvýšeného rizika rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí; a u kojících žen.
- Použití kodeinu se nedoporučuje u dětí, u kterých mohou být narušeny respirační funkce, protože to může zhoršovat symptomy morfinové toxicity.

Tato doporučení následují po přezkoumání dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti kodeinu při použití k úlevě od bolesti u dětí včetně farmakokinetických údajů, klinických studií, údajů z období po uvedení přípravku na trh v Evropě a další publikované literatury:

- ačkoli se nežádoucí účinky navozené morfinem mohou objevit v jakémkoli věku, současné důkazy naznačují, že u dětí mladších 12 let věku je u kodeinu zvláštní riziko život ohrožujícího respiračního útlumu. Zdá se také, že zvláštní riziko existuje u těch pediatrických pacientů, u kterých se již vyskytuje porucha dýchacích cest a kteří vyžadují úlevu od bolesti po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii,
- bylo přezkoumáno šest případů (včetně tří případů s fatálními následky) respiračního útlumu u dětí léčených kodeinem v doporučených dávkách poté, co pacienti prodělali tonzilektomii kvůli obstrukční spánkové apnoei. Bylo zjištěno, že některé z dětí byly ultrarychlými metabolizátory CYP2D6. Publikovaná kazuistika navíc popisuje případ respiračního útlumu vedoucího ke smrti u kojeného dítěte, jehož matka užívající kodein byla ultrarychlou metabolizátorkou CYP2D6,
- farmakokinetický profil kodeinu byl studován u dospělých, ale u dětí je k dispozici omezené množství informací. Dostupné údaje naznačují, že mladší děti mají sníženou schopnost metabolizovat kodein, nicméně okolo věku 12 let lze enzymový systém zodpovědný za metabolismus kodeinu považovat za plně vyzrálý,
- dostupné údaje o účinnosti u kodeinu v rámci úlevy od bolesti u dětí naznačují, že analgetický účinek kodeinu u bolesti není lepší než u jiných analgetik, například nesteroidních protizánětlivých léčiv a neopioidních analgetik. Přesto se má za to, že kodein má v léčbě akutní bolesti v pediatrické populaci stále své místo, a vzhledem k obavám ohledně svých rizik by se měl užívat pouze v souladu s aktualizovanou indikací, kontraindikacemi, výstražnými upozorněními a změnami v informacích o přípravku popsány výše.

Více o léčivém přípravku

Kodein je široce užívaný opioidní léčivý přípravek určený k úlevě od bolesti. Používá se také při léčbě kašle, ačkoli tímto použitím se současný přehled nezabývá. V Evropské unii (EU) jsou léčivé přípravky obsahující kodein schváleny národními postupy a v různých členských státech jsou k dispozici buď na předpis, nebo jako volně prodejné přípravky. Kodein se prodává jako jednosložkový léčivý přípravek nebo v kombinaci s dalšími látkami, např. aspirinem či paracetamolem.

Účinek kodeinu na bolest je zprostředkován jeho konverzí na morfin v těle pacienta. Kodein je v těle konvertován na morfin enzymem zvaným CYP2D6. U dětí, které utrpěly závažné nežádoucí účinky, bylo dokázáno, že se jedná o „CYP2D6-ultrarychlé metabolizátory“ kodeinu. U těchto pacientů je kodein v těle přeměňován na morfin rychleji než obvykle, což má za následek vysoké hladiny morfinu v krvi, které mohou mít toxické účinky, jako například dechové obtíže.

Více o postupu

Přezkoumání bylo zahájeno dne 3. října 2012 na požadavek lékové agentury Spojeného království podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Po diskuzích byl dne 31. října 2012 rozsah přezkoumání rozšířen z úlevy od bolesti po chirurgickém výkonu u dětí na úlevu od bolesti u dětí.

Přezkoumání těchto údajů provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Protože léčivé přípravky obsahující kodein jsou registrovány národními postupy, doporučení výboru PRAC bylo zasláno Koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala konečné stanovisko. Skupina CMDh, orgán reprezentující členské státy

EU, zodpovídá za zajištění sjednocených bezpečnostních standardů u léčivých přípravků registrovaných národními postupy napříč EU.

Jelikož stanovisko skupiny CMDh bylo přijato jednoznačně, bude členskými státy přímo zavedeno.

Kontaktujte naše tiskové úředníky

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

e-mail: press@ema.europa.eu