



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 28. juni 2013
EMA/385716/2013

Begrænsninger for anvendelse af kodein mod smerter hos børn – CMDh vedtager PRAC's anbefaling

Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – human (CMDh) har enstemmigt vedtaget en række risikobegrænsende foranstaltninger for at imødegå sikkerhedsproblemer ved kodeinholdige lægemidler, der anvendes mod smerter hos børn. Kodein er et opioid, der er godkendt som smertestillende middel til voksne og børn. Kodeins smertestillende virkning skyldes dets omdannelse til morfin i patientens krop.

Ændringen følger efter en gennemgang af disse lægemidler i EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), der undersøgte indberetninger om alvorlig og dødelig nedsat vejrtrækning hos børn, der havde fået kodein mod smerter. Størstedelen af tilfældene optrådte efter operativ fjernelse af mandler eller polypper som behandling for obstruktiv søvnapnø (hyppige vejrtrækningsstop under søvn).

Nogle af de børn, der havde fået svære bivirkninger, viste sig at være "ultrahurtige metabolisatorer" af kodein. Hos disse patienter omdannes kodein hurtigere til morfin i kroppen end normalt, hvorved der opstår høje koncentrationer af morfin i blodet, som medfører giftvirkninger såsom nedsat vejrtrækning.

PRAC konkluderede, at der bør indføres en række risikobegrænsende foranstaltninger for at sikre, at lægemidlet kun anvendes hos børn, når fordelene er større end risiciene. CMDh tilsluttede sig PRAC's konklusioner og vedtog følgende anbefalinger:

- Som følge af risikoen for nedsat vejrtrækning med kodein bør kodeinholdige lægemidler kun anvendes til behandling af akutte (kortvarige) moderate smerter hos børn over 12 år, og kun hvis smerterne ikke kan lindres med andre smertestillende midler såsom paracetamol eller ibuprofen.
- Kodein må slet ikke bruges hos børn (under 18 år) i forbindelse med operativ fjernelse af mandler eller polypper som behandling for obstruktiv søvnapnø, da disse patienter er mere udsat for at få vejrtrækningsproblemer.
- Produktinformationen fra disse lægemidler skal indeholde en advarsel om, at kodein ikke må anvendes til børn med sygdomme, der er forbundet med vejrtrækningsproblemer.

Risikoen for bivirkninger med kodein kan også gælde voksne. Kodein bør derfor ikke bruges hos personer, der uanset alder vides at være ultrahurtige metabolisatorer, eller hos ammende mødre (fordi ko-



dein kan overføres til spædbarnet gennem modermælken). Produktinformationen for kodein skal desuden indeholde generel information til sundhedspersoner, patienter og omsorgsgivere om risikoen for morfinbivirkninger med kodein og om, hvordan man opdager symptomerne.

Da PRAC's anbefaling blev vedtaget enstemmigt af CMDh, vil den nu blive gennemført direkte af alle medlemsstater i henhold til en aftalt tidsplan.

Information til patienter

- På grund af risiko for vejrtrækningsproblemer er der indført begrænsninger i brugen af smertestillende lægemidler indeholdende kodein til børn: Disse lægemidler må nu kun anvendes til behandling af akutte (kortvarige) moderate smerter hos børn over 12 år, og kun hvis smerterne ikke kan lindres med andre smertestillende midler såsom paracetamol eller ibuprofen.
- Børn (under 18 år), der får fjernet mandler eller polypper på grund af søvnapnø (hyppigt vejrtrækningsstop under søvn) må ikke få kodein, da de er ekstra udsat for at få vejrtrækningsproblemer.
- Mødre, der ammer, må ikke få kodein, fordi kodein kan overføres til spædbarnet gennem modermælken.
- Patienter, der vides at være "ultrahurtige metabolisatorer" – dvs. har større risiko for alvorlige bivirkninger med kodein – må ikke bruge kodein som smertestillende middel.
- Forældre og omsorgsgivere, der bemærker nogen af følgende symptomer hos en patient, der får kodein, skal stoppe med at give lægemidlet og straks søge lægehjælp: langsom eller overfladisk vejrtrækning, omtågethed, søvnighed, små pupiller, kvalme eller opkastning, forstoppelse og nedsat appetit.
- Hvis du eller dit barn er i behandling med kodein, og du har spørgsmål eller betænkeligheder vedrørende din behandling, skal du tale med lægen eller med apotekspersonalet.

Information til sundhedspersoner

- Kodein er nu kun indiceret til behandling af akutte moderate smerter hos patienter over 12 år, når smertelindring ikke kan opnås med andre analgetika såsom paracetamol eller ibuprofen (alene).
- Kodein bør anvendes i den laveste effektive dosis i kortest mulig tid.
- Kodein er nu kontraindiceret: hos alle pædiatriske patienter (0-18 år), der får foretaget tonsillektomi og/eller adenektomi som behandling af obstruktiv søvnapnø, samt hos patienter, der uanset alder vides at være ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer (indtil 10 % af personer af kaukasisk race er ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer, men prævalensen afhænger af race og etnisk oprindelse), på grund af øget risiko for alvorlige og livstruende bivirkninger samt hos kvinder, der ammer.
- Anvendelse af kodein frarådes hos børn, hos hvem respirationen kan være kompromitteret, da dette kan forværre symptomerne på morfintoksicitet.

Disse anbefalinger følger efter en gennemgang af foreliggende data om sikkerhed og virkning ved analgetisk anvendelse af kodein hos børn, herunder farmakokinetiske data, kliniske undersøgelser, undersøgelser efter markedsføring i Europa og anden publiceret litteratur:

- Skønt morfininducerede bivirkninger kan forekomme i alle aldre, tyder den nuværende viden på, at børn under 12 år er særligt udsat for livstruende respirationsdepression med kodein. Risikoen synes desuden at være særligt stor hos børn, der i forvejen kan have kompromitterede luftveje og har behov for analgetisk behandling ved tonsillektomi og/eller adenektomi.

- Der blev gennemgået seks tilfælde (herunder tre med fatalt udfald) hos børn, der var behandlet med kodein i den anbefalede dosis efter at have fået foretaget tonsillektomi for obstruktiv søvnapnø. Nogle af børnene fandtes at være ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer. I en publiceret case-rapport blev der desuden beskrevet respirationsdepression med fatal udgang hos et nyfødt brystbarn, hvis moder var ultrahurtig CYP2D6-metabolisator.
- Den farmakokinetiske profil af kodein er undersøgt hos voksne, men der foreligger begrænsede oplysninger hos børn. De foreliggende data tyder på nedsat evne til at metabolisere kodein hos mindre børn, men det enzymesystem, der metaboliserer kodein, må formodes at være færdigudviklet inden 12 års-alderen.
- De foreliggende data om analgetisk anvendelse af kodein hos børn tyder på, at den analgetiske virkning af kodein ikke er overlegen over andre analgetika såsom nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler og ikke-opioide analgetika. Kodein anses dog stadig for at have en plads i behandlingen af akutte smerter i den pædiatriske population, men på baggrund af betænkelighederne ved dets risici bør det kun anvendes i overensstemmelse med ovennævnte opdaterede indikation og opdaterede kontraindikationer, advarsler og andre ændringer af produktinformationen.

Mere om lægemidlet

Kodein er et opioid, der har stor udbredelse som smertestillende middel. Det bruges desuden som hostestillende middel, hvilket dog ikke er omfattet af den aktuelle gennemgang. I Den Europæiske Union (EU) er kodeinholdige lægemidler blevet godkendt via nationale procedurer og udleveres enten på recept eller som håndkøbsmedicin i de forskellige medlemsstater. Kodein markedsføres som lægemidler af monokomponenttypen og i kombination med andre stoffer såsom acetylsalicylsyre eller paracetamol.

Kodeins smertestillende virkning skyldes dets omdannelse til morfin. Kodein omdannes i kroppen til morfin af et enzym, der kaldes CYP2D6. De børn, der havde fået svære bivirkninger, viste tegn på at være "ultrahurtige CYP2D6-metabolisatorer" af kodein. Hos disse patienter omdannes kodein hurtigere til morfin i kroppen end normalt, hvilket medfører høje koncentrationer af morfin i blodet, hvorved der opstår giftvirkninger såsom vejrtrækningsproblemer.

Mere om proceduren

Gennemgangen blev indledt den 3. oktober 2012 på anmodning af Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Efter drøftelser den 31. oktober 2012 blev gennemgangen fra at dække smerter efter operation hos børn udvidet til at dække smerter hos børn.

Denne gennemgang blev først foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC). Da lægemidler indeholdende kodein alle er godkendt nationalt, blev anbefalingerne fra PRAC fremsendt til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – human (CMDh), som vedtog et endeligt standpunkt. CMDh er et organ, der repræsenterer EU's medlemsstater og har ansvar for at sikre harmoniserede sikkerhedsnormer i hele EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

Da CMDh's standpunkt blev vedtaget enstemmigt, vil det blive direkte gennemført i medlemsstaterne.

Kontakt vores pressesekretærer

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu