



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. juuni 2013  
EMA/385716/2013

## Kodeiini lastel valuvaigistina kasutamise piirangud – inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm kinnitab ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovituse

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm kinnitas konsensuse alusel mitu riskivähendusmeedet, et lahendada lastel valuvaigistina kasutatavate kodeiini sisaldavate ravimite ohutusprobleeme. Kodeiin on opioid, mis on heaks kiidetud valuvaigistina täiskasvanutel ja lastel. Kodeiini valuvastase toime alus on selle muutumine patsiendi organismis morfiiniks.

Meetmed võeti pärast nende ravimite andmete läbivaatamist Euroopa Raviameti (EMA) ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitees. Komitee uuris kodeiini valuvaigistina kasutanud lastel esinenud respiratoorse depressiooni (hüpoventilatsiooni ehk kopsude vaegõhustuse) raskete ja fataalsete juhtude teateid. Enamik juhtudest esines pärast obstruktiivse uneapnoe (sage uneaegne hingamispeetus) ravina toimunud mandlite või adenoidide kirurgilist eemaldamist.

Oli andmeid, et osa raskete kõrvaltoimetega lapsi olid nn kodeiini ülikiired metaboliseerijad. Sellistel patsientidel muutub kodeiin organismis morfiiniks normaalsest kiiremini, mis tekitab veres suure morfiinisalduse, mis võib põhjustada toksilisi toimeid, näiteks respiratorset depressiooni.

EMA ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et vaja on mitut riskivähendusmeedet, millega tagada, et seda ravimit antaks valu leevendamiseks ainult lastele, kelle korral on kasulikkus suurem kui riskid. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm nõustus nõuandekomitee järeldustega ning kinnitas järgmised soovitused:

- Kodeiini kasutamisega seotud respiratoorse depressiooni riski tõttu tohib kodeiini sisaldavaid ravimeid kasutada üksnes akuutse (lühiajalise) mõõduka valu raviks üle 12-aastastel lastel ja ainult juhul, kui valu ei leevenda teised valuvaigistid, näiteks paratsetamool või ibuprofeen.
- Kodeiini kasutamine on keelatud lastel (vanuses 0–18 aastat), kellel eemaldatakse obstruktiivse uneapnoe ravina kirurgiliselt mandlid või adenoidid, sest need patsiendid on hingamisprobleemide suhtes tundlikumad.



- Nende ravimite ravimiteabes peab sisalduma hoiatus, et hingamisprobleemidega seotud seisunditega lapsed ei tohi kodeiini kasutada.

Kodeiini võtmisel esineb kõrvaltoimete tekkimise risk ka täiskasvanutel. Sel põhjusel ei tohi kodeiini kasutada mis tahes vanuses inimesed, kes on teadaolevalt ülikiired metaboliseerijad, ega imetamise ajal (sest kodeiin võib rinnapiima kaudu edasi kanduda imikule). Kodeiini ravimiteave peab sisaldama üldist teavet tervishoiutöötajatele, patsientidele ja hooldajatele morfiini kõrvaltoimete riski kohta kodeiini kasutamisel ning teavet, kuidas ära tunda sümptomeid.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm kinnitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel konsensuse alusel, rakendavad kõik liikmesriigid need kokkulepitud ajakava alusel vahetult.

### **Teave patsientidele**

- Hingamisprobleemide riski tõttu piiratakse kodeiini sisaldavate ravimite kasutamist laste valuvaigistina: neid ravimeid tohib nüüd kasutada üksnes akuutse (lühiajalise) mõõduka valu raviks üle 12-aastastel lastel ja ainult juhul, kui valu ei leevenda teised valuvaigistid, näiteks paratsetamool või ibuprofeen.
- Kodeiini ei tohi anda lastele (vanuses 0–18 aastat), kellel eemaldatakse obstruktiivse uneapnoe ravina kirurgiliselt mandlid või adenoidid, sest neil esineb suurem hingamisprobleemide risk.
- Imetamise ajal ei tohi kodeiini võtta, sest kodeiin võib rinnapiimaga kanduda edasi imikule.
- Kodeiini ei tohi valuvaigistina kasutada patsiendid, kes on teadaolevalt kodeiini ülikiired metaboliseerijad, sest neil on kodeiini võtmisel raskete kõrvaltoimete tekkerisk suurem.
- Lapsevanemad ja hooldajad, kes märkavad kodeiini saanud patsiendil mõnda järgmist sümptomit, peavad katkestama ravimi andmise ja pöörduma otsekohe arsti poole: aeglane või pindmine hingamine, segasus, unisus, pupillide ahenemine, iiveldus või oksendamine, kõhukinnisus ja isutus.
- Kui teid või teie last ravitakse kodeiiniga ja teil tekib küsimusi ravi kohta, rääkige sellest arsti või apteekriga.

### **Teave tervishoiutöötajatele**

- Kodeiin on nüüd näidustatud üksnes üle 12-aastastele patsientidele akuutse mõõduka valu raviks, mida ei leevenda teised valuvaigistid, näiteks paratsetamool või ibuprofeen (ainsa ravimina).
- Kodeiini peab kasutama vähimas efektiivses annuses lühima võimaliku aja jooksul.
- Kodeiin on nüüd vastunäidustatud järgmistele patsiendirühmadele: kõik pediaatrilised patsiendid (vanuses 0–18 aastat), kellele tehakse obstruktiivse uneapnoe sündroomi tõttu tonsillektoomia ja/või adenoidektoomia, ja igas vanuses patsiendid, kes on teadaolevalt CYP2D6 ülikiired metaboliseerijad (europiididest on CYP2D6 ülikiireid metaboliseerijaid kuni u 10%, kuid see arv on eri rassilistes ja etnilistes rühmades erinev) raskete ja eluohtlike kõrvaltoimete tekkeriski tõttu, samuti imetamise ajal.
- Kodeiini ei soovitata kasutada lastel, kellel võib esineda hingamisfunktsiooni probleeme, sest see võib raskendada morfiini toksilisuse sümptomeid.

Soovitused koostati läbivaatamise tulemusel, mis käsitles kodeiini lastel valuvaigistina kasutamise ohutus- ja efektiivsusandmeid, sealhulgas farmakokineetika andmeid, kliiniliste uuringute andmeid, Euroopa turustamisjärgseid andmeid ja muust avaldatud kirjandusest pärit andmeid:

- Kuigi morfiini tekitatavad kõrvaltoimed võivad esineda igas vanuses, viitavad olemasolevad andmed, et alla 12-aastastel lastel esineb kodeiini võtmisel eriline eluohtliku respiratoorse depressiooni risk. Eriti suur risk on neil pediatrilistel patsientidel, kellel võib juba esineda hingamisteede probleeme ja kes vajavad valu leevendamist pärast tonsillektoomiat ja/või adenoidektoomiat.
- Vaadati üle 6 respiratoorse depressiooni juhtu (neist 3 fataalse lõppega) lastel, keda raviti kodeiiniga soovitatavates annustes pärast obstruktiivse uneapnoe tõttu tehtud tonsillektoomiat. Mõni laps oli CYP2D6 ülikiire metaboliseerija. Peale selle kirjeldas üks avaldatud teade fataalset respiratoorset depressiooni imikul, keda imetanud ema oli kasutanud kodeiini ja oli CYP2D6 ülikiire metaboliseerija.
- Kodeiini farmakokineetikaprofiili on uuritud täiskasvanutel, kuid laste kohta on olemas ainult piiratud teave. Olemasolevad andmed viitavad, et noorematel lastel on kodeiini metaboliseerimise võime väiksem, kuid kodeiini metaboliseerivat ensüümsüsteemi võib pidada täielikult küpseks 12 aasta vanuses.
- Kodeiini lastel valuvaigistina kasutamise olemasolevad efektiivsusandmed viitavad, et kodeiini analgeetiline toime ei ole parem teiste valuvaigistite, näiteks mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja mitteopioidsete valuvaigistite toimest. Sellele vaatamata ollakse arvamusel, et kodeiini saab siiski kasutada pediatrilises populatsioonis akuutse valu raviks ja kodeiini riskitegureid arvestades tohib seda kasutada üksnes uuendatud näidustuse, vastunäidustuste, hoiatuste ja ravimiteabe muude ülalkirjeldatud muudatuste kohaselt.

---

### Ravimi lisateave

Kodeiin on laialdaselt kasutatav opioidne valuvaigisti. Seda kasutatakse ka köharavimina, mida käesolev läbivaatamine ei käsitlenud. Euroopa Liidus on kodeiini sisaldavad ravimid heaks kiidetud riiklike menetlustega ja neid turustatakse eri liikmesriikides retseptiravimite või käsimüügiravimitena. Kodeiini turustatakse ühe toimeainega ravimina või kombinatsioonis teiste ainete, näiteks aspiriini või paratsetamooliga.

Kodeiini valuvastase toime alus on selle muutumine organismis morfiiniks ensüümi CYP2D6 toimetel. Oli andmeid, et raskete kõrvaltoimetega lapsed olid kodeiini CYP2D6 ülikiired metaboliseerijad. Sellistel patsientidel muutub kodeiin organismis morfiiniks normaalsest kiiremini, mis tekitab veres suure morfiinisalduse, mis võib põhjustada toksilisi toimeid, näiteks hingamisraskusi.

### Menetluse lisateave

Läbivaatamine algas 3. oktoobril 2012 Ühendkuningriigi raviameti taotlusel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31. Pärast arutelu laiendati 31. oktoobril 2012 läbivaatamise ulatust (seni operatsioonijärgse valu leevendamine lastel, hiljem valu leevendamine lastel).

Kõigepealt vaatas andmed läbi ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee. Kuivõrd kõik kodeiini sisaldavad ravimid on heaks kiidetud riiklike menetlustega, edastati nõuandekomitee soovitusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühmale, kes võttis vastu lõpliku seisukoha. Koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike esindav organ ja vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Et koordineerimisrühma seisukoht võeti vastu konsensuse alusel, rakendavad liikmesriigid selle vahetult.

### **EMA pressiesindajad**

---

Monika Benstetter ja Martin Harvey

Tel +44 (0)20 7418 8427

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