



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. lipnja 2013.  
EMA/385716/2013

## Ograničenja u primjeni kodeina za ublažavanje boli u djece - CMDh potvrdio preporuku PRAC

Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) potvrdila je konsenzusom niz mjera za smanjivanje rizika kako bi se riješila sigurnosna pitanja vezana uz lijekove, koji sadrže kodein, pri primjeni tih istih lijekova za upravljanje boli u djece. Kodein je opioid, koji je odobren za upotrebu kao analgetik u odraslih i djece. Kodein djeluje na bol zbog njegove konverzije u morfin u tijelu bolesnika.

Iz navedenog proizlazi pregled ovih lijekova od strane Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri EMA, koje je istražilo izvješća o ozbiljnoj i smrtonosnoj depresiji disanja u djece nakon uzimanja kodeina za ublažavanje boli. Većina slučajeva nastupila je nakon kirurškog uklanjanja krajnika ili faringealnih tonzila zbog opstruktivne apneje u snu (čestih prekida disanja u snu).

Pojedina djeca, kod koje su se manifestirale teške nuspojave, dokazano su bila „vrlo brzi metabolizatori“ kodeina. U ovih pacijenata, kodein se konvertira u morfin u tijelu brzinom većom nego što je to normalno. To rezultira većim razinama morfina u krvi, koje mogu uzrokovati toksične posljedice, poput primjerice depresije disanja.

PRAC je zaključio da je potrebno provesti niz mjera za smanjivanje rizika kako bi se osiguralo da lijek za ublažavanje boli dobivaju samo djeca, u koje su koristi veće od rizika. CMDh suglasan je s zaključkom PRAC i potvrdio je sljedeće preporuke:

- zbog rizika od depresije disanja povezane s uporabom kodeina, lijekovi koji sadrže kodein smiju se primjenjivati samo za liječenje akutne (kratkoročne) umjerene boli u djece starije od 12 godina, te samo ako se ista ne može ublažiti bilo kojim drugim analgetikom, poput paracetemola ili ibuprofena,
- kodein se uopće ne smije primjenjivati u djece (mlađe od 18 godina), koja se podvrgavaju kirurškom zahvatu za uklanjanje krajnika ili faringealnih tonzila za liječenje opstruktivne apneje u snu, s obzirom da su ovi bolesnici skloniji poteškoćama s disanjem.
- informacije o lijeku ovih lijekova moraju sadržavati upozorenje da djeca sa stanjima povezanima s disanjem ne smiju uzimati kodein.



Rizik od nuspojava s kodeinom može se primijeniti i na odrasle osobe. Stoga se kodein ne smije primjenjivati u ljudi bilo koje životne dobi, za koje je poznato da su vrlo brzi metabolizatori, te u dojilja (zato što se kodein može prenijeti na dijete majčinim mlijekom). Informacije o lijeku za kodein trebaju sadržavati opće informacije za zdravstvene djelatnike, bolesnike i pružatelje skrbi u vezi s rizikom od nuspojava morfina s kodeinom i prepoznavanjem simptoma.

S obzirom da je CMDh konsenzusom potvrdio preporuku PRAC, sve države članice sada će izravno primijeniti preporuku u skladu s dogovorenim rasporedom.

### **Informacije za bolesnike**

- S obzirom na rizik od poteškoća s disanjem, primjena lijekova, koji sadrže kodein, za ublažavanje boli u djece ograničena je kako slijedi: ovi se lijekovi sada smiju primjenjivati samo za liječenje akutne (kratkoročne) umjerene boli u djece starije od 12 godina, te samo ako se bol ne može ublažiti drugim analgeticima, poput primjerice paracetamola ili ibuprofena.
- Sva djeca (mlađa od 18 godina), koja se podvrgavaju operaciji uklanjanja krajnika ili faringealnih tonzila sa ciljem liječenja opstruktivne apneje u snu (čestog prekida disanja u snu), ne smiju uzimati kodein jer su izloženi većem riziku od poteškoća s disanjem.
- Majke koje doje ne smiju uzimati kodein jer se kodein može prenijeti na dijete putem majčinog mlijeka.
- Bolesnici, za koje je poznato da su „vrlo brzi metabolizatori“, što znači da su izloženi većem riziku od ozbiljnih nuspojava izazvanih kodeinom, ne smiju uzimati kodein za ublažavanje boli.
- Roditelji i pružatelji skrbi, koji uoče bilo koji od niže navedenih simptoma u bolesnika koji uzimaju kodein, moraju prestati davati lijek i odmah potražiti liječničku pomoć: usporeno ili plitko disanje, smetenost, pospanost, male zjenice, osjećaj slabosti ili slabost, zatvor i manjak apetita.
- Ako se Vi ili Vaše dijete liječite kodeinom i imate bilo kakvih pitanja ili nejasnoća u vezi liječenja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Informacije za zdravstvene djelatnike**

- Kodein je sada indiciran samo za bolesnike starije od 12 godina za liječenje akutne umjerene boli, koja se ne može ublažiti (samo) drugim analgeticima, poput paracetamola ili ibuprofena.
- Kodein treba uzimati u najmanjoj djelotvornoj dozi tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja.
- Kodein je sada kontraindiciran: za sve pedijatrijske bolesnike (0-18 godina), koji se podvrgavaju tonzilektomiji i/ili adenoidektomiji zbog sindroma opstruktivne apneje u snu u bolesnika bilo koje životne dobi, za koje je poznato da su vrlo brzi metabolizatori CYP2D6 (do otprilike 10% bijelaca je vrlo brzi metabolizatori CYP2D6, no učestalost se razlikuje ovisno o rasi i etničkoj grupi), zbog povećanog rizika od razvoja ozbiljnih nuspojava i nuspojava opasnih po život; te u žena koje doje.
- Kodein se ne preporuča za uporabu u djece, u koje postoji sumnja na ugroženost funkcije disanja, s obzirom da to može pogoršati simptome toksičnosti morfina.

Ove preporuke proizlaze na temelju pregleda dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u vezi uporabe kodeina u djece, uključujući i farmakokinetičke podatke, klinička ispitivanja, podatke prikupljene nakon stavljanja lijeka u promet u Europi i u drugu objavljenju literaturu:

- Iako nuspojave izazvane morfinom mogu nastupiti u svim životnim dobima, trenutni dokazi ukazuju da su djeca mlađa od 12 godina izložena posebnom riziku depresije disanja, koja je po

život opasna i povezana s kodeinom. Čini se da postoji poseban rizik u pedijatrijskih bolesnika čiji su zračni putovi već ugroženi i koji zahtijevaju ublažavanje boli nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije.

- Pregledano je šest slučajeva (uključujući 3 sa smrtnim ishodom) depresije disanja u djece liječene kodeinom u preporučenim dozama nakon podvrgavanja tonzilektomiji za opstruktivnu apneju u snu. Utvrđeno je da su pojedina djeca vrlo brzi metabolizatori CYP2D6. Nadalje, objavljen prikaz slučaja opisuje slučaj depresije disanja, koja je rezultirala smrću dojenčeta, čija je majka uzimala kodein i bila vrlo brzi metabolizator CYP2D6.
- Farmakokinetički profil kodeina ispitan je i u odraslih, no ograničene informacije dostupne su u djece. Dostupni podaci ukazuju da postoji smanjena sposobnost probavljanja kodeina u mlađe djece, no sustav enzima odgovoran za metabolizam kodeina može se smatrati potpuno zrelim u 12. godini života.
- Dostupni podaci o djelotvornosti kodeina za ublažavanje boli u djece ukazuju da analgetički učinak kodeina na ublažavanje boli nije superioran u odnosu na isti učinak drugih analgetika, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova i drugih neopioidnih analgetika. No, ipak se smatra da se kodein može primjenjivati u liječenju akutne boli u pedijatrijske populacije, te se, s obzirom na nuspojave, treba primjenjivati u skladu s ažuriranim indikacijama, kontraindikacijama, upozorenjima i ostalim promjenama u informacijama u proizvodu koje su prethodno opisane.

---

#### **Više o lijeku**

Kodein jest opioid široke primjene koji se upotrebljava za ublažavanje boli. Lijek se, također, primjenjuje za liječenje kašlja, iako ova primjena nije obuhvaćena aktualnim pregledom. U Europskoj uniji (EU), lijekovi koji sadrže kodein odobreni su za uporabu u sklopu nacionalnih postupaka, te se izdaju na recept ili bez recepta u različitim državama članicama. Kodein je stavljen u promet kao lijek s jednim sastojkom ili u kombinaciji s drugim tvarima, poput aspirina ili paracetamola.

Kodein djeluje na bol zbog konverzije u morfin. Enzim naziva CYP2D6 konvertira kodein u morfin u tijelu. Djeca, kod koje su se manifestirale teške nuspojave, dokazano su bila „vrlo brzi metabolizatori CYP2D6“ kodeina. U ovih bolesnika, kodein je konvertiran u morfin u tijelu većom brzinom nego što je to uobičajeno, što rezultira višim razinama morfina u krvi, a to može uzrokovati toksične nuspojave poput poteškoća sa disanjem.

#### **Više o postupku**

Pregled je započet dana 3. listopada 2012. godine, na zahtjev Agencije za lijekove Ujedinjenog Kraljevstva prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ. Nakon razmatranja, dana 31. listopada 2012. godine predmet pregleda proširen je s ublažavanja boli nakon kirurškog zahvata u djece na ublažavanje boli u djece.

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) prvo je provelo pregled ovih podataka. Svi lijekovi koji sadrže kodein odobreni su nacionalno, preporuke PRAC dostavljene su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je usvojila konačno mišljenje. CMDh, tijelo koje predstavlja države članice EU, odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU.

S obzirom da je mišljenje CMDh usvojeno konsenzusom, bit će izravno primijenjeno od strane država članica.

**Obratite se našim predstavnicima za tisak**

---

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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