



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. június 28.  
EMA/385716/2013

## A kodein korlátozott alkalmazása gyermekeknél fájdalomcsillapításra - a CMDh elfogadta a PRAC ajánlását

A Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) konszenzussal elfogadta a gyermekeknél fájdalomcsillapításra alkalmazott kodein-tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos biztonságossági aggályok kezelésére irányuló kockázatminimalizáló intézkedéseket. A kodein opioid-származék, amelyet felnőtteknél és gyermekeknél fájdalomcsillapításra engedélyeztek. A kodein fájdalomcsillapító hatása úgy alakul ki, hogy a beteg szervezetében morfinná alakul át.

Ez a dokumentum az EMA Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága (PRAC) vizsgálatának eredménye, amelynek során a fájdalomcsillapítóként kodeint szedő gyermekeknél előforduló súlyos vagy halálos kimenetelű légzésdepressziós eseteket vizsgálták ki. Az esetek többsége obstruktív alvási apnoe (gyakori légzéskimaradás alvás közben) miatt elvégzett garat- vagy orrmandula műtét után következett be.

Néhányan azon gyerekek közül, akiknél súlyos mellékhatások alakultak ki, igazoltan „ultragyors kodein metabolizálók” voltak. Ezekben a betegekben a kodein a normálisnál gyorsabban alakul át morfinná a szervezetben, ami magas morfin vérszintet eredményez és ez vezethet toxikus hatásokhoz, például a légzésdepresszióhoz.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy kockázatminimalizáló intézkedések szükségesek annak biztosítására, hogy kizárólag azok a gyerekek kaphassák a gyógyszert fájdalomcsillapítóként, akiknél az előnyök meghaladják a kockázatokat. A CMDh egyetértett a PRAC következtetéseivel és engedélyezte az alábbi ajánlásokat:

- A kodein alkalmazásával járó légzésdepresszió kockázata miatt a kodein-tartalmú gyógyszerkészítmények kizárólag az akut (rövid ideig tartó) közepesen erős fájdalom csillapítására használhatók 12 év feletti gyermekeknél, és csak abban az esetben, ha a fájdalom nem csillapítható más készítményekkel, például paracetamollal vagy ibuprofénnel.
- A kodein egyáltalán nem alkalmazható olyan gyermekeknél (18 éves kor alatt), akik obstruktív alvási apnoe miatt garat- vagy orrmandula műtéten estek át, mert ezek a betegek érzékenyebbek a légúti problémákra.



- Ezeknek a gyógyszereknek a terméktájékoztatójában fel kell tüntetni egy figyelmeztetést, hogy a légzési problémákkal küzdő gyermekek nem szedhetnek kodeint.

A kodein mellékhatásainak kockázata felnőtteknél is fennállhat. A kodein ezért nem alkalmazható semmilyen korban olyan embereknél, akik ultragyors metabolizálók, illetve nem szedhetik szoptató anyák sem (mert a kodein átjut a csecsemőbe az anyatejjel). A kodein terméktájékoztatójának egészségügyi szakembereknek, betegeknek és ápolóknak szóló általános információkat is tartalmaznia kell a kodein által okozott morfinszerű mellékhatások kockázatáról és arról, hogyan ismerhetők fel annak tünetei.

Tekintettel arra, hogy a CMDh elfogadta a PRAC ajánlását, ezeket minden Tagállam közvetlenül köteles bevezetni a megállapodott ütemezés szerint.

### **Tájékoztató a betegek részére**

- A légzési problémák kockázata miatt a kodein-tartalmú gyógyszerek fájdalomcsillapításra való alkalmazása gyermekeknél korlátozott: ezek a gyógyszerek kizárólag az akut (rövid ideig tartó) közepesen erős fájdalom csillapítására használhatók 12 év feletti gyermekeknél, és csak abban az esetben, ha a fájdalom nem csillapítható más készítményekkel, például paracetamollal vagy ibuprofénnel.
- Egyáltalán nem alkalmazható olyan gyermekeknél (18 éves kor alatt), akik obstruktív alvási apnoe (gyakori légzéskimaradás alvás közben) miatt garat- vagy orrmandula műtéten estek át, mert ezek a betegek érzékenyebbek a légúti problémákra.
- Szoptató anyák nem szedhetnek kodeint, mert a kodein az anyatejjel átkerülhet a csecsemőbe.
- Nem szedhetik a kodeint fájdalomcsillapítóként azok a betegek, akikről ismert, hogy „ultragyors metabolizálók”, ami azt jelenti, hogy jobban ki vannak téve a kodein által okozott súlyos mellékhatások kockázatának.
- A szülőknek vagy gondviselőknak azonnal le kell állítaniuk a gyógyszer adását és orvosi segítséget kell kérniük, ha a következő tüneteket észlelik a kodeint szedő betegen: lassú vagy felületes légzés, zavartság, álomosság, szűk pupillák, hányinger vagy hányás, székrekedés és étvágytalanság.
- Ha Ön vagy gyermeke kodeint szed és kérdései vagy aggályai merülnek fel a kezeléssel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Tájékoztató az egészségügyi szakemberek részére**

- A kodein 12 év feletti gyermekek számára javallt akut, közepesen erős fájdalom csillapítására, amely nem csillapítható más készítményekkel, például (önmagában adott) paracetamollal vagy ibuprofénnel.
- A kodeint a legalacsonyabb hatásos adagban, a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni.
- A kodein ellenjavallt: azoknál a pediátriai (0-18 éves korú) betegeknél, akik bármely életkorban tonsillectomián és/vagy adenoidectomián esnek át obstruktív alvási apnoe szindróma miatt, akik ismertén CYP2D6 ultragyors metabolizálók (a kaukázusi csoportba tartozók mintegy 10%-a CYP2D6 ultragyors metabolizáló, de a prevalencia a rassztól és az etnikai csoporttól függően változó), a súlyos és életveszélyes mellékhatások kialakulásának kockázata miatt; valamint szoptató anyák számára.

- A kodein nem ajánlott olyan gyermekeknél, akiknek légzésfunkciója gyenge, mert ez ronthatja a morfin-toxicitás tüneteit.

Ezek az ajánlások a gyermekeknél fájdalomcsillapításra alkalmazott kodeinnel kapcsolatban rendelkezésre álló biztonságossági és hatásossági adatok, így a farmakokinetikai adatok, klinikai vizsgálatok, európai forgalomba hozatalt követő adatok és az egyéb publikált szakirodalom áttekintését követően születtek:

- Bár a morfin okozta mellékhatások minden életkorban előfordulhatnak, a rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a 12 éves kor alatti gyermekek különösen ki vannak téve a kodein által okozott életveszélyes légzésdepresszió kockázatának. Különösen nagy a kockázat azoknál a pediátriai betegeknek is, akiknek légzésfunkciója eleve gyenge, valamint azoknál, akik tonsillectomia és/vagy adenoidectomia után szorulnak fájdalomcsillapításra.
- Hat esetet (ebből 3 halálos kimenetelűt) vizsgáltak meg, ahol obstruktív alvási apnoe miatt tonsillectomián átesett gyermekeket kezeltek kodeinnel a javasolt dózisban. A gyermekek közül némelyiknél azt találták, hogy CYP2D6 ultragyors metabolizálók. Egy publikált esetjelentés halálos kimenetelű légzésdepresszióról számolt be egy szoptatott csecsemőnél, akinek anyja CYP2D6 ultragyors metabolizáló volt.
- A kodein farmakokinetikai profilját felnőtteknél vizsgálták, és gyermekekre vonatkozóan korlátozott információk állnak rendelkezésre. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, a kisebb gyermekek kevésbé képesek lebontani a kodeint, de a kodein metabolizmusáért felelős enzimrendszer csak 12 éves korra tekinthető teljesen érettnek.
- A gyermekeknél fájdalomcsillapítóként alkalmazott kodeinnel kapcsolatban rendelkezésre álló hatásossági adatok szerint a kodein fájdalomcsillapító hatása nem jobb, mint a többi fájdalomcsillapító készítményé, például a nem szteroid gyulladáscsökkentőké és a nem opioid fájdalomcsillapítóké. A kodeinnek azonban továbbra is helye van az akut fájdalom kezelésében gyermekeknél, de a kockázatokkal kapcsolatos aggályok miatt kizárólag a frissített javallatnak, ellenjavallatnak, figyelmeztetéseknek és a terméktájékoztató fent ismertetett egyéb változásainak megfelelően alkalmazható.

---

#### **A gyógyszerre vonatkozó további információk**

A kodein széles körben alkalmazott opioid fájdalomcsillapító gyógyszer. A kodeint köhögéscsillapítóként is alkalmazzák, de ezt az indikációt a jelen felülvizsgálat nem érintette. Az Európai Unióban (EU) a kodein-tartalmú gyógyszereket nemzeti eljárásokban törzskönyvezték és a különböző tagállamokban receptköteles vagy recept nélkül kapható készítményként vannak forgalomban. A kodein egykomponensű gyógyszerként, illetve más hatóanyagokkal például aszpirinnel vagy paracetammal kombinálva is forgalomban van.

A kodein fájdalomcsillapító hatása a morfinná történő átalakulás miatt lép fel. A szervezetben a kodeint a CYP2D6 enzim alakítja át morfinná. A gyerekek, akiknél súlyos mellékhatások alakultak ki, igazoltan „ultragyors CYP2D6 kodein-metabolizálók” voltak. Ezekben a betegekben a kodein a normálisnál gyorsabban alakul át morfinná a szervezetben, ami magas morfin vérszintet eredményez és ez vezethet toxikus hatásokhoz, például légzési nehézséghez.

#### **Az eljárásra vonatkozó további információk**

A felülvizsgálat 2012. október 3-án kezdődött az Egyesült Királyság gyógyszerügynökségének a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti kérésére. A 2012. október 31-én történt megbeszélést követően

a felülvizsgálatot kiterjesztették a műtét utáni fájdalomcsillapítás gyermekeknél indikációról a fájdalomcsillapítás gyermekeknél indikációra.

Ezeknek az adatoknak az áttekintését először a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) folytatta le. Mivel az összes kodein-tartalmú gyógyszert nemzeti szinten engedélyezték, a PRAC javaslatokat a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) részére továbbították, amely kidolgozta végső álláspontját. A CMDh, amely az Európai Unió tagállamait képviselő testület, az Európai Unióban a nemzeti eljárások keretében engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonságossági standardjaiért felel.

Mivel a CMDh határozata konszenzussal született, azt a tagállamok kötelesek közvetlenül bevezetni.

### **Sajtómunkatársaink elérhetősége**

---

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

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