



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 giugno 2013
EMA/385716/2013

Restrizioni sull'uso di codeina per alleviare il dolore nei bambini – Il CMDh approva la raccomandazione PRAC

Il gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata – Medicinali umani (CMDh) ha approvato all'unanimità una serie di misure di riduzione del rischio per far fronte ai problemi di sicurezza legati all'uso di medicinali contenenti codeina nella gestione del dolore nei bambini. La codeina è un oppioide autorizzato come analgesico negli adulti e nei bambini. L'effetto della codeina sul dolore è dovuto alla sua conversione in morfina nell'organismo del paziente.

La decisione è il frutto di un riesame di tali medicinali da parte del comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC), che ha studiato le segnalazioni di depressione respiratoria grave e letale in bambini che avevano assunto codeina come analgesico. La maggior parte dei casi si è verificata dopo l'asportazione chirurgica delle tonsille o delle adenoidi per sindrome da apnee ostruttive nel sonno (interruzione frequente della respirazione durante il sonno).

È emerso che alcuni bambini che avevano sviluppato gravi effetti indesiderati erano "metabolizzatori ultrarapidi" di codeina. In questi pazienti la codeina viene trasformata in morfina nell'organismo a un ritmo più rapido del normale, il che comporta la presenza di elevati livelli di morfina nel sangue che possono provocare effetti tossici quali depressione respiratoria.

Il PRAC ha concluso che è necessario introdurre alcune misure di riduzione del rischio per garantire che il medicinale sia somministrato come analgesico soltanto ai bambini per i quali i benefici sono superiori ai rischi. Il CMDh, condividendo le conclusioni del PRAC, ha approvato le seguenti raccomandazioni:

- i medicinali contenenti codeina devono essere usati soltanto nel trattamento del dolore acuto (di breve durata) di grado moderato nei bambini di età superiore ai 12 anni, e soltanto se il dolore non può essere alleviato con altri analgesici come paracetamolo o ibuprofen, a causa del rischio di depressione respiratoria associato all'uso della codeina.
- La codeina non deve essere usata nei bambini e ragazzi (di età inferiore a 18 anni) sottoposti a chirurgia per l'asportazione delle tonsille o delle adenoidi per il trattamento della sindrome da apnee ostruttive nel sonno, dal momento che questi pazienti sono suscettibili di sviluppare problemi respiratori.
- Le informazioni sul prodotto di tali medicinali devono contenere un'avvertenza in base alla quale i bambini con condizioni associate ai problemi respiratori non devono usare codeina.



Il rischio di effetti indesiderati con codeina può interessare anche gli adulti. Pertanto, la codeina non deve essere usata in soggetti di qualsiasi età di cui è nota l'appartenenza alla categoria dei metabolizzatori ultrarapidi né nelle donne che allattano (perché la codeina può passare nell'organismo del bambino attraverso il latte materno). Le informazioni sul prodotto relative alla codeina devono comprendere anche informazioni generali per gli operatori sanitari, i pazienti e le persone che se ne prendono cura in relazione al rischio di effetti indesiderati dovuti alla morfina in seguito all'assunzione di codeina e a come riconoscerne i sintomi.

Poiché la raccomandazione PRAC è stata approvata all'unanimità dal CMDh, essa sarà attuata direttamente da tutti gli Stati membri, in base a un calendario concordato.

Informazioni ai pazienti

- In considerazione del rischio di problemi respiratori, l'uso dei medicinali a base di codeina per alleviare il dolore è stato limitato: tali medicinali devono essere usati soltanto nel trattamento del dolore acuto (di breve durata) di grado moderato nei bambini di età superiore ai 12 anni, e soltanto se il dolore non può essere alleviato con altri analgesici come paracetamolo o ibuprofen.
- Tutti i bambini e ragazzi (di età inferiore a 18 anni) sottoposti a chirurgia per l'asportazione delle tonsille o delle adenoidi come trattamento della sindrome da apnee ostruttive nel sonno (frequenti interruzioni della respirazione durante il sonno) non devono assumere codeina, dal momento che questi pazienti sono maggiormente a rischio di sviluppare problemi respiratori.
- Le madri che allattano non devono assumere codeina perché questa sostanza può passare nell'organismo del bambino attraverso il latte materno.
- I pazienti di cui è nota l'appartenenza alla categoria dei "metabolizzatori ultrarapidi", ossia che sono più a rischio di sviluppare gravi effetti indesiderati con la codeina, non devono usare questa sostanza come analgesico.
- I genitori di un paziente o gli operatori sanitari che hanno in cura un paziente trattato con codeina e che notano uno qualsiasi dei seguenti sintomi devono interrompere la somministrazione del medicinale e rivolgersi immediatamente a un medico: respirazione rallentata o superficiale, confusione, sonnolenza, pupille contratte, sensazione di malessere o malessere vero e proprio, costipazione e perdita di appetito.
- Se voi o vostro figlio siete in trattamento con codeina e avete domande o preoccupazioni riguardo alla terapia, rivolgetevi a un medico o a un farmacista.

Informazioni agli operatori sanitari

- La codeina è indicata soltanto in pazienti di età superiore a 12 anni per il trattamento del dolore acuto di grado moderato che non può essere alleviato con altri analgesici come paracetamolo o ibuprofen (soltanto).
- La codeina deve essere usata alla minima dose efficace per un periodo di tempo il più possibile breve.
- La codeina è controindicata: in tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) sottoposti a tonsillectomia e/o adenoidectomia per sindrome da apnee ostruttive del sonno e in soggetti di qualsiasi età di cui è nota l'appartenenza alla categoria dei metabolizzatori ultrarapidi di CYP2D6 (fino a circa il 10% dei caucasici sono metabolizzatori ultrarapidi di CYP2D6, ma la prevalenza è diversa a seconda del gruppo razziale ed etnico), a causa dell'accresciuto rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita, e nelle donne che allattano.

- La codeina non è raccomandata nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, poiché tale disturbo potrebbe peggiorare i sintomi della tossicità da morfina.

Tali raccomandazioni sono formulate al termine di un riesame dei dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di codeina usata per alleviare il dolore nei bambini, compresi i dati farmacocinetici, gli studi clinici, le post-immissione in commercio in Europa e altra letteratura pubblicata:

- sebbene gli effetti indesiderati indotti dalla morfina possano verificarsi a tutte le età, gli elementi attualmente a disposizione suggeriscono che i bambini di età inferiore ai 12 anni sono particolarmente esposti al rischio di sviluppare una depressione respiratoria pericolosa per la vita in caso di assunzione di codeina. Sembra sussistere un rischio specifico anche nei pazienti pediatrici che potrebbero già mostrare compromissione delle vie aeree e che necessitano di un analgesico successivamente a un intervento di tonsillectomia e/o adenoidectomia.
- Sono stati esaminati sei casi (di cui 3 con esito infausto) di depressione respiratoria in bambini trattati con codeina alle dosi raccomandate dopo essere stati sottoposti a tonsillectomia per sindrome da apnee ostruttive nel sonno. È emerso che alcuni bambini erano metabolizzatori ultrarapidi di CYP2D6. Inoltre, uno dei casi pubblicati descriveva un caso di depressione respiratoria che ha portato alla morte di un neonato allattato al seno la cui madre, in trattamento con codeina, era un metabolizzatore ultrarapido di CYP2D6.
- Il profilo farmacocinetico di codeina è stato studiato negli adulti, mentre per i bambini sono disponibili informazioni limitate. I dati disponibili suggeriscono che nei bambini più piccoli è ridotta la capacità di metabolizzare codeina ma che il sistema enzimatico responsabile del metabolismo di tale sostanza può essere considerato pienamente maturo all'età di 12 anni.
- I dati disponibili sull'efficacia di codeina per alleviare il dolore nei bambini suggeriscono che l'effetto analgesico di codeina sul dolore non è superiore a quello di altri analgesici, quali farmaci antinfiammatori non steroidei e analgesici non oppioidi. Nonostante ciò, si ritiene che la codeina sia ancora un farmaco valido nel trattamento del dolore acuto nella popolazione pediatrica; in considerazione dei timori dovuti ai suoi rischi, dovrebbe però essere usata soltanto in linea con l'indicazione aggiornata, le controindicazioni, le avvertenze e altre modifiche alle informazioni sul prodotto poc'anzi descritte.

Maggiori informazioni sul medicinale

La codeina è un farmaco oppioide ampiamente usato per alleviare il dolore. È usato anche nel trattamento della tosse, benché quest'uso non sia interessato dal presente esame. Nell'Unione europea (UE) i medicinali contenenti codeina sono stati approvati mediante procedure nazionali e sono disponibili dietro prescrizione medica o come farmaci da banco nei diversi Stati membri. Codeina è commercializzata come medicinale a ingrediente unico o in associazione ad altre sostanze tra cui aspirina o paracetamolo.

L'effetto della codeina sul dolore è dovuto alla sua conversione in morfina. La codeina è convertita in morfina nell'organismo da un enzima denominato CYP2D6. È emerso che i bambini che avevano sviluppato gravi effetti indesiderati erano "metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6" della codeina. In questi pazienti la codeina viene trasformata in morfina nell'organismo a un ritmo più rapido del normale, il che comporta la presenza di elevati livelli di morfina nel sangue che possono provocare effetti tossici quali difficoltà respiratorie.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame è iniziato il 3 ottobre 2012, su richiesta dell'agenzia britannica per i medicinali, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. A seguito delle discussioni, il 31 ottobre 2012 il campo di applicazione del riesame è stato esteso dall'azione analgesica post-chirurgica nei bambini all'azione analgesica generale nei bambini.

Un riesame di tali dati è stato condotto in primo luogo dal comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC). Poiché i medicinali contenenti codeina sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata – Medicinali umani (CMDh), che ha adottato una posizione finale. Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, ha la responsabilità di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata all'unanimità, essa sarà attuata direttamente dagli Stati membri.

Recapiti per contattare i nostri addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu