



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 czerwca 2013 r.
EMA/385716/2013

Ograniczenia dotyczące stosowania kodeiny w łagodzeniu bólu u dzieci – CMDh zatwierdza zalecenie PRAC

Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMD(h)) w drodze konsensusu zatwierdziła serię działań służących zminimalizowaniu ryzyka w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leków zawierających kodeinę w łagodzeniu bólu u dzieci. Kodeina jest lekiem przeciwbólowym dopuszczonym do stosowania u osób dorosłych i dzieci, należącym do grupy opioidów. Działanie przeciwbólowe kodeiny jest oparte na jej przekształceniu w morfinę, do którego dochodzi w organizmie pacjenta.

Niniejszy dokument dotyczy ponownej oceny tych leków przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, który zbadał doniesienia dotyczące poważnych i śmiertelnych przypadków depresji oddechowej u dzieci w następstwie zastosowania kodeiny w celu złagodzenia bólu. Większość z tych przypadków miała miejsce po przeprowadzeniu zabiegu usunięcia migdałków lub migdałka gardłowego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego (częstych przerw w oddychaniu podczas snu).

Niektóre z dzieci, u których pojawiły się ciężkie działania niepożądane, okazały się osobami z ultraszybkim metabolizmem (ang. ultra-rapid metabolisers) kodeiny. U tych pacjentów kodeina jest przekształcana w morfinę ze znacznie większą szybkością niż normalnie, co skutkuje wysokim stężeniem morfiny we krwi, mogącym mieć działanie toksyczne i wywołującym np. depresję oddechową.

PRAC stwierdził, że niezbędne jest podjęcie działań służących zminimalizowaniu ryzyka w celu zapewnienia, że wspomniany lek przeciwbólowy jest podawany tylko tym dzieciom, u których korzyści ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko. CMD(h) poparł wnioski PRAC i zatwierdził następujące zalecenia:

- z uwagi na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej związanej ze stosowaniem kodeiny leki zawierające tę substancję czynną powinny być stosowane wyłącznie w celu złagodzenia ostrego (krótkotrwałego) bólu o umiarkowanym nasileniu u dzieci powyżej 12. roku życia i tylko w przypadku, gdy bólu nie można złagodzić innymi środkami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol czy ibuprofen;



- kodeiny nie należy stosować u dzieci (poniżej 18. roku życia), które są poddawane zabiegom usunięcia migdałków lub migdałka gardłowego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego, ponieważ tacy pacjenci są bardziej wrażliwi na wystąpienie problemów z oddychaniem;
- informacja o produkcie dotycząca tych leków powinna zawierać ostrzeżenie, iż dzieci z chorobami, w przebiegu których występują problemy z oddychaniem, nie powinny stosować kodeiny.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kodeiny może również dotyczyć osób dorosłych. W związku z tym kodeiny nie powinny stosować osoby w każdym wieku z ultraszybkim metabolizmem kodeiny oraz matki w okresie karmienia piersią (kodeina może przenikać do organizmu dziecka wraz z mlekiem matki). Informacja o produkcie dotycząca kodeiny powinna również zawierać informacje ogólne dla personelu medycznego, pacjentów i opiekunów, dotyczące działań niepożądanych morfiny, powstającej z przekształcenia kodeiny, oraz rozpoznawania objawów tych działań.

Ponieważ zalecenie PRAC zostało zatwierdzone przez CMD(h) w drodze konsensusu, zostanie ono bezpośrednio wdrożone przez wszystkie państwa członkowskie zgodnie z przyjętym terminarzem.

Informacje dla pacjentów

- Z uwagi na ryzyko wystąpienia problemów z oddychaniem wprowadzono ograniczenia w stosowaniu leków zawierających kodeinę w łagodzeniu bólu u dzieci: obecnie leki te powinny być stosowane wyłącznie w celu łagodzenia ostrego (krótkotrwałego) bólu o umiarkowanym nasileniu u dzieci powyżej 12. roku życia i tylko w przypadku, gdy bólu nie można złagodzić innymi środkami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol czy ibuprofen.
- Kodeiny nie należy podawać dzieciom (poniżej 18. roku życia), u których przeprowadzono zabieg usunięcia migdałków lub migdałka gardłowego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego (częstych przerw w oddychaniu podczas snu), ponieważ są one bardziej zagrożone wystąpieniem problemów z oddychaniem.
- Matki w okresie karmienia piersią nie powinny stosować kodeiny, gdyż substancja ta może przenikać do organizmu dziecka wraz z mlekiem matki.
- Pacjenci będący osobami z ultraszybkim metabolizmem, co oznacza zwiększone ryzyko wystąpienia u nich ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kodeiny, nie powinni stosować tej substancji czynnej w celu łagodzenia bólu.
- Rodzice i opiekunowie powinni przerwać podawanie leku i natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta następujących objawów: powolne lub płytkie oddechy, dezorientacja, senność, zwężenie źrenic, nudności lub wymioty, zaparcia, brak apetytu.
- W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania kodeiny u osoby dorosłej lub dziecka należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

- Stosowanie kodeiny jest obecnie wskazane tylko u pacjentów powyżej 12. roku życia w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, którego nie można złagodzić innymi środkami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol czy ibuprofen (przyjmowanymi samodzielnie).
- Kodeinę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy czas.
- Stosowanie kodeiny jest przeciwwskazane u: wszystkich dzieci (0.–18. roku życia), u których przeprowadzono zabieg usunięcia migdałków lub migdałka gardłowego w leczeniu obturacyjnego

bezdechu sennego, pacjentów w każdym wieku będących osobami z ultraszybkim metabolizmem substratów cytochromu CYP2D6 (należy do nich ok. 10% ludzi rasy białej, przy czym częstość występowania zależy od rasy i grupy etnicznej), z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu reakcji niepożądanych, a także matek w okresie karmienia piersią.

- Nie zaleca się stosowania kodeiny u dzieci z potencjalnym upośledzeniem czynności oddechowej z uwagi na możliwość nasilenia objawów toksyczności morfiny.

Zalecenia te opierają się na ponownej ocenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kodeiny w łagodzeniu bólu u dzieci, w tym danych farmakokinetycznych, danych z badań klinicznych, danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu w Europie oraz innego opublikowanego piśmiennictwa:

- mimo że działania niepożądane wywoływane przez morfinę mogą wystąpić w każdym wieku, aktualnie dostępne dane sugerują, że dzieci poniżej 12. roku życia są szczególnie narażone na wystąpienie zagrażającej życiu depresji oddechowej w związku ze stosowaniem kodeiny. Szczególnie duże ryzyko dotyczy również dzieci z istniejącym upośledzeniem czynności dróg oddechowych oraz dzieci, które wymagają łagodzenia bólu po zabiegu usunięcia migdałków lub migdałka gardłowego;
- ponownej ocenie poddano 6 przypadków (w tym 3 śmiertelne) depresji oddechowej u dzieci leczonych kodeiną w zalecanych dawkach po zabiegu usunięcia migdałków w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego. Niektóre z tych dzieci były osobami z ultraszybkim metabolizmem substratów cytochromu CYP2D6. Dodatkowo w opublikowanym opisie przypadku znalazł się śmiertelny przypadek depresji oddechowej u noworodka karmionego mlekiem matki stosującej kodeinę i będącej osobą z ultraszybkim metabolizmem substratów CYP2D6;
- profil farmakokinetyczny kodeiny badano u osób dorosłych, natomiast informacje takie dotyczące dzieci są ograniczone. Dostępne dane wskazują, że u młodszych dzieci występuje zmniejszona zdolność do metabolizowania kodeiny, a układ enzymów odpowiedzialnych za metabolizm kodeiny można uważać za w pełni dojrzały po osiągnięciu 12. roku życia;
- dane dotyczące skuteczności kodeiny w łagodzeniu bólu u dzieci wskazują, że jej działanie przeciwbólowe jest nie silniejsze niż działanie innych leków przeciwbólowych, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne i nieopiodowe leki przeciwbólowe. Mimo to uważa się, że kodeina w dalszym ciągu może być stosowana w leczeniu ostrego bólu u dzieci, a biorąc pod uwagę ryzyko, powinno się ją stosować zgodnie ze zaktualizowanymi wskazaniami, przeciwwskazaniami, ostrzeżeniami i innymi zmianami w informacji o produkcie, opisanymi powyżej.

Więcej informacji o leku

Kodeina jest szeroko stosowanym lekiem przeciwbólowym z grupy opioidów. Stosowana jest także w leczeniu kaszlu, jednak nie zostało to uwzględnione w niniejszej procedurze ponownej oceny. W Unii Europejskiej (UE) leki zawierające kodeinę zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych i są dostępne w różnych państwach członkowskich z przepisu lekarza lub bez recepty. Kodeina jest wprowadzana do obrotu jako lek jednoskładnikowy lub w skojarzeniu z innymi substancjami, takimi jak aspiryna czy paracetamol.

Działanie przeciwbólowe kodeiny jest oparte na jej przekształceniu w morfinę. Kodeina jest przekształcana w morfinę w organizmie pacjenta przez enzym zwany cytochromem CYP2D6. Dzieci, u których pojawiły się ciężkie działania niepożądane, okazały się osobami z ultraszybkim metabolizmem

(ang. ultra-rapid metabolisers) kodeiny prowadzonym przez cytochrom CYP2D6. U tych pacjentów kodeina jest przekształcana w morfinę ze znacznie większą szybkością niż normalnie, co skutkuje wysokim stężeniem morfiny we krwi, mogącym mieć działanie toksyczne i wywołującym np. trudności w oddychaniu.

Więcej informacji o procedurze

Niniejszą procedurę ponownej oceny wszczęto w dniu 3 października 2012 r. na wniosek brytyjskiej agencji nadzorującej leki zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Po przeprowadzeniu dyskusji w dniu 31 października 2012 r. zakres tej procedury ponownej oceny rozszerzono z łagodzenia bólu pooperacyjnego u dzieci do łagodzenia bólu u dzieci.

Ponowną ocenę dostępnych danych początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Ponieważ wszystkie leki zawierające kodeinę zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych, zalecenia PRAC zostały przekazane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMD(h)), która przyjęła ostateczne stanowisko w tej sprawie. CMDh, jako organ reprezentujący państwa członkowskie UE, jest odpowiedzialna za ujednolicenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte w drodze konsensusu, zostanie ono bezpośrednio wdrożone przez państwa członkowskie.

Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu