



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 juni 2013
EMA/385716/2013

Beperkingen op het gebruik van codeïne voor pijnverlichting bij kinderen– CMD(h) stemt in met aanbeveling van PRAC

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) heeft unaniem ingestemd met een reeks risicobeperkende maatregelen ter vermindering van de veiligheidsrisico's verbonden aan het gebruik van codeïne-bevattende geneesmiddelen voor de bestrijding van pijn bij kinderen. Codeïne is een opioïd die is goedgekeurd als pijnstiller bij volwassenen en kinderen. Het effect van codeïne op pijn is toe te schrijven aan het feit dat codeïne in het lichaam van de patiënt wordt omgezet in morfine.

Dit besluit volgt op een herbeoordeling van deze geneesmiddelen door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau, dat meldingen onderzocht van ernstige en dodelijke ademhalingsdepressie bij kinderen na het gebruik van codeïne voor pijnverlichting. De meeste gevallen deden zich voor na de operatieve verwijdering van de keel- of neusamandelen ter behandeling van obstructieve slaapapneu (een aandoening waarbij de ademhaling tijdens de slaap herhaaldelijk even stopt).

Sommige kinderen die ernstige bijwerkingen ondervonden, bleken 'ultrasnelle metaboliseerders' van codeïne te zijn. Bij deze patiënten wordt codeïne in het lichaam sneller dan normaal omgezet in morfine, waardoor hoge concentraties morfine in het bloed ontstaan die toxische effecten zoals ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.

Het PRAC concludeerde dat er risicobeperkende maatregelen moeten worden getroffen om te waarborgen dat het geneesmiddel voor de verlichting van pijn alleen aan kinderen wordt gegeven voor wie de baten groter zijn dan de risico's. De CMD(h) onderschreef de conclusies van het PRAC en stemde in met de volgende aanbevelingen:

- Codeïne-bevattende geneesmiddelen mogen uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van acute (kortdurende) matige pijn bij kinderen ouder dan 12 jaar, en dan uitsluitend wanneer de pijn niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals paracetamol of ibuprofen, vanwege het met codeïnegebruik gepaard gaande risico op ademhalingsdepressie.
- Codeïne mag helemaal niet worden gebruikt bij kinderen (jonger dan 18 jaar) bij wie de keel- of neusamandelen operatief worden verwijderd om obstructieve slaapapneu te behandelen, omdat deze patiënten een grotere kans op ademhalingsproblemen hebben.



- De productinformatie voor deze geneesmiddelen moet een waarschuwing bevatten dat kinderen met aandoeningen waarbij sprake is van ademhalingsproblemen, geen codeïne mogen gebruiken.

Het risico op bijwerkingen bij het gebruik van codeïne kan ook voor volwassenen gelden. Daarom mag codeïne niet worden gebruikt bij personen van alle leeftijden van wie bekend is dat ze ultrasnelle metaboliseerders zijn, en evenmin bij moeders die borstvoeding geven (omdat de baby codeïne via de moedermelk kan binnenkrijgen). De productinformatie voor codeïne dient ook algemene informatie voor professionele zorgverleners, patiënten en verzorgers te bevatten over het risico op bijwerkingen van morfine bij het gebruik van codeïne, en hoe de symptomen hiervan kunnen worden herkend.

Aangezien de aanbeveling van het PRAC werd overgenomen door de CMD(h), zal zij nu rechtstreeks door alle lidstaten worden uitgevoerd, volgens een afgesproken tijdschema.

Informatie voor patiënten

- Wegens een risico op ademhalingsproblemen is het gebruik van codeïne-bevattende geneesmiddelen voor pijnverlichting bij kinderen beperkt: deze geneesmiddelen mogen vanaf heden uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van acute (kortdurende) matige pijn bij kinderen ouder dan 12 jaar, en dan uitsluitend wanneer de pijn niet kan worden verlicht door andere pijnstillers zoals paracetamol of ibuprofen.
- Aan kinderen (jonger dan 18 jaar) bij wie de keel- of neusamandelen operatief worden verwijderd ter behandeling van obstructieve slaapapneu (een aandoening waarbij de ademhaling tijdens de slaap herhaaldelijk even stopt), mag geen codeïne worden toegediend omdat zij een grotere kans op ademhalingsproblemen hebben.
- Moeders die borstvoeding geven mogen geen codeïne gebruiken omdat de baby codeïne via de moedermelk kan binnenkrijgen.
- Patiënten van wie bekend is dat ze 'ultrasnelle metaboliseerders' zijn, wat inhoudt dat ze bij het gebruik van codeïne een groter risico op bijwerkingen hebben, mogen geen codeïne als pijnstiller gebruiken.
- Ouders en verzorgers die bij een patiënt aan wie codeïne is toegediend één of meer van de volgende symptomen opmerken, moeten stoppen met de toediening van het geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen: trage of oppervlakkige ademhaling, verwardheid, slaperigheid, vernauwde pupillen, misselijkheid of braken, obstipatie, en gebrek aan eetlust.
- Als u of uw kind met codeïne wordt behandeld en u vragen hebt of zich zorgen maakt over deze behandeling, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Codeïne is vanaf nu alleen geïndiceerd bij patiënten ouder dan 12 jaar voor de behandeling van acute matige pijn die niet kan worden verlicht door andere analgetica zoals paracetamol of ibuprofen (alleen).
- Codeïne dient in de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode te worden gebruikt.
- Codeïne is vanaf nu gecontra-indiceerd: bij alle pediatrie patiënten (van 0-18 jaar) die vanwege obstructieve slaapapneu tonsillectomie en/of adenotomie ondergaan en bij patiënten van alle leeftijden van wie bekend is dat ze CYP2D6 ultrasnelle metaboliseerders zijn (tot ongeveer 10% van de mensen van Kaukasische afkomst is CYP2D6 ultrasnelle metaboliseerder, maar de

prevalentie verschilt per raciale en etnische groep), vanwege een verhoogd risico op de ontwikkeling van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen; en bij vrouwen die borstvoeding geven.

- Gebruik van codeïne wordt niet aanbevolen bij kinderen met een mogelijk verminderde ademhalingsfunctie, omdat bij hen de symptomen van morfinetoxiciteit ernstiger kunnen zijn.

Deze aanbevelingen vloeien voort uit een beoordeling van de beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van codeïne indien gebruikt voor pijnverlichting bij kinderen, waaronder farmacokinetische gegevens, gegevens uit klinische proeven, Europese gegevens verkregen na het in de handel brengen, en andere gegevens uit gepubliceerde literatuur:

- Hoewel door morfine geïnduceerde bijwerkingen op alle leeftijden kunnen optreden, duidt de momenteel beschikbare informatie erop dat kinderen jonger dan 12 jaar bij het gebruik van codeïne een bijzonder risico lopen op levensbedreigende ademhalingsdepressie. Er lijkt ook een bijzonder risico te zijn voor die pediatrische patiënten die mogelijk al minder goed functionerende luchtwegen hebben en pijnverlichting behoeven na tonsillectomie en/of adenotomie.
- Er werden zes gevallen (waarvan 3 met dodelijke afloop) onderzocht van ademhalingsdepressie bij kinderen die met codeïne in de aanbevolen dosering werden behandeld nadat ze tonsillectomie hadden ondergaan vanwege obstructieve slaapapneu. Sommige kinderen bleken CYP2D6 ultrasnelle metaboliseerders te zijn. Daarnaast beschreef een gepubliceerd verslag een geval van ademhalingsdepressie met de dood als gevolg bij een met moedermelk gevoede zuigeling van wie de codeïne gebruikende moeder een CYP2D6 ultrasnelle metaboliseerder was.
- Het farmacokinetisch profiel van codeïne is onderzocht bij volwassenen, maar voor kinderen is slechts beperkte informatie beschikbaar. De beschikbare gegevens suggereren dat jongere kinderen een verminderd vermogen hebben om codeïne te metaboliseren, en dat het enzymstelsel dat verantwoordelijk is voor de metabolisering van codeïne als volledig ontwikkeld kan worden beschouwd op de leeftijd van 12 jaar.
- De beschikbare werkzaamheidsgegevens voor codeïne voor pijnstilling bij kinderen wijzen erop dat het analgetische effect van codeïne niet superieur is aan dat van andere analgetica, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers en niet-opioïde analgetica. Niettemin is men van oordeel dat codeïne nog altijd zinvol kan zijn bij de behandeling van acute pijn bij pediatrische patiënten, maar dat het gezien de bezorgdheid over de risico's uitsluitend mag worden gebruikt in overeenstemming met de hierboven beschreven herziene indicatie, contra-indicaties, waarschuwingen en andere wijzigingen in de productinformatie.

Meer informatie over het geneesmiddel

Codeïne is een veel gebruikt opioïde geneesmiddel voor pijnverlichting. Het wordt ook toegepast bij de behandeling van hoest, maar dit gebruik valt niet onder de huidige herbeoordeling. In de Europese Unie (EU) zijn codeïne-bevattende geneesmiddelen goedgekeurd via nationale procedures, en in de verschillende lidstaten zijn ze hetzij op recept, hetzij vrij verkrijgbaar. Codeïne wordt verkocht als een geneesmiddel dat uit één werkzaam bestanddeel bestaat of als combinatiepreparaat met aspirine of paracetamol.

Het effect van codeïne op pijn is toe te schrijven aan zijn omzetting in morfine. Codeïne wordt in het lichaam omgezet in morfine door het enzym CYP2D6. De kinderen die ernstige bijwerkingen ondervonden, bleken 'CYP2D6 ultrasnelle metaboliseerders' van codeïne te zijn. Bij deze patiënten

wordt codeïne in het lichaam sneller dan normaal omgezet in morfine, waardoor hoge concentraties morfine in het bloed ontstaan die toxische effecten zoals ademhalingsmoeilijkheden kunnen veroorzaken.

Meer informatie over de procedure

De herbeoordeling werd op verzoek van het Britse geneesmiddelenbureau op 3 oktober 2012 in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. Na overleg werd op 31 oktober 2012 de omvang van de herbeoordeling uitgebreid van postoperatieve pijnverlichting bij kinderen tot pijnverlichting bij kinderen.

Eerst werd een beoordeling van deze gegevens uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). Aangezien alle codeïne-bevattende geneesmiddelen op nationaal niveau worden toegelaten, werden de aanbevelingen van het PRAC naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) gestuurd, die een definitief standpunt innam. De CMD(h), een orgaan dat de EU-lidstaten vertegenwoordigt, heeft tot taak geharmoniseerde veiligheidsnormen vast te stellen voor geneesmiddelen die in de EU via nationale procedures worden toegelaten.

Aangezien het standpunt van de CMD(h) met algemene stemmen werd vastgesteld, zal het rechtstreeks door de lidstaten worden uitgevoerd.

Contact met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu