



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 de junho de 2013  
EMA/385716/2013

## Restrições relativas à utilização da codeína no alívio da dor em crianças – o CMDh aprova a recomendação do PRAC

O Grupo de Coordenação para Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – uso humano (CMDh) aprovou por consenso um conjunto de medidas de minimização de risco para abordar as preocupações de segurança relacionadas com os medicamentos contendo codeína quando utilizados no controlo da dor em crianças. A codeína é um opioide que está autorizado como analgésico em adultos e crianças. O efeito da codeína na dor deve-se à sua conversão em morfina no organismo do doente.

Estas medidas surgem na sequência de uma revisão destes medicamentos pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) da EMA, o qual investigou notificações de depressão respiratória grave e fatal em crianças depois de tomarem codeína para o alívio da dor. A maioria dos casos ocorreu após a remoção cirúrgica das amígdalas ou dos adenoides na apneia obstrutiva do sono (interrupção frequente da respiração durante o sono).

Algumas das crianças que sofreram efeitos secundários graves apresentaram evidências de serem “metabolizadoras ultra rápidas” da codeína. Nestes doentes, a codeína é convertida em morfina no organismo a uma velocidade mais rápida do que o normal, o que resulta em níveis elevados de morfina no sangue que podem causar efeitos tóxicos, como depressão respiratória.

O PRAC concluiu ser necessário um conjunto de medidas de minimização de risco para garantir que o medicamento para o alívio da dor só é administrado a crianças nas quais os benefícios são superiores aos riscos. O CMDh concordou com as conclusões do PRAC e aprovou as seguintes recomendações:

- Os medicamentos contendo codeína só devem ser utilizados no tratamento da dor moderada aguda (de curta duração) em crianças com idade superior a 12 anos e apenas nos casos em que outros analgésicos, como paracetamol ou ibuprofeno, não consigam proporcionar um alívio da dor, devido ao risco de depressão respiratória associado à utilização da codeína.
- A codeína está contraindicada em todas as crianças (com idade inferior a 18 anos) sujeitas a remoção cirúrgica das amígdalas ou dos adenoides para o tratamento da apneia obstrutiva do sono, na medida em que estes doentes são mais suscetíveis a problemas respiratórios.



- A informação destes medicamentos deve incluir a advertência de que as crianças com doenças associadas a problemas respiratórios não devem utilizar codeína.

O risco de efeitos secundários com a codeína pode aplicar-se também aos adultos. Por conseguinte, a codeína não deve ser utilizada em pessoas de qualquer idade que se saiba serem metabolizadoras ultra rápidas nem em mulheres a amamentar (porque esta substância pode passar para o bebé através do leite materno). A informação do medicamento no caso da codeína deve também incluir informações gerais destinadas aos profissionais de saúde, doentes e prestadores de cuidados quanto ao risco de efeitos secundários da morfina com codeína e sobre a forma de reconhecer os sintomas.

Na medida em que foi aprovada por consenso pelo CMDh, a recomendação do PRAC será agora implementada diretamente por todos os Estados-Membros, de acordo com um calendário acordado.

### **Informações destinadas aos doentes**

- Devido ao risco de problemas respiratórios, foi restringida a utilização de medicamentos contendo codeína utilizados no alívio da dor em crianças: a partir de agora, estes medicamentos só devem ser utilizados no tratamento da dor moderada aguda (de curta duração) em crianças com idade superior a 12 anos e apenas nos casos em que outros analgésicos, como paracetamol ou ibuprofeno, não consigam proporcionar um alívio da dor.
- A codeína está contraindicada em todas as crianças (com idade inferior a 18 anos) sujeitas a remoção das amígdalas ou dos adenoides para o tratamento da apneia obstrutiva do sono (interrupção frequente da respiração durante o sono), na medida em que estes doentes estão em situação de maior risco de ocorrência de problemas respiratórios.
- As mulheres que estão a amamentar não devem tomar codeína, porque a codeína pode passar para o bebé através do leite materno.
- Os doentes que são conhecidos por serem “metabolizadores ultra rápidos”, o que significa que estão numa situação de maior risco de efeitos secundários graves com a codeína, não devem utilizar a codeína para o alívio da dor.
- Os pais e os prestadores de cuidados que observem algum dos seguintes sintomas num doente a receber codeína devem deixar de administrar o medicamento e procurar cuidados médicos imediatamente: respiração lenta ou pouco profunda, confusão, sonolência, pupilas diminuídas, sensação de enjoo, obstipação (prisão de ventre) e falta de apetite.
- Se você ou o seu filho estiverem a ser tratados com codeína e tiver dúvidas ou preocupações acerca do tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Informações destinadas aos profissionais de saúde**

- A partir de agora, a codeína passa a estar indicada apenas nos doentes com idade superior a 12 anos para o tratamento da dor moderada aguda quando outros analgésicos, como paracetamol ou ibuprofeno (isoladamente), não conseguem proporcionar um alívio da dor.
- A codeína deve ser utilizada na dose efetiva mais baixa e durante o menor período de tempo possível.
- A codeína está agora contraindicada em todos os doentes pediátricos (abaixo dos 18 anos de idade) submetidos a amigdalectomia e/ou adenoidectomia para a síndrome da apneia obstrutiva do sono e em doentes de qualquer idade conhecidos por serem metabolizadores ultra rápidos do CYP2D6 (até cerca de 10% dos caucasianos são metabolizadores ultra rápidos do CYP2D6, mas a

prevalência é variável entre grupos raciais e étnicos), devido a um risco aumentado de desenvolvimento de reações adversas graves e potencialmente fatais, e em mulheres a amamentar.

- A codeína não deve ser administrada a crianças que apresentem problemas respiratórios, devido ao risco de exacerbação dos sintomas do efeito tóxico da morfina.

Estas recomendações surgem na sequência de uma revisão dos dados disponíveis relativos à segurança e à eficácia da codeína quando utilizada no alívio da dor em crianças, incluindo dados farmacocinéticos, estudos clínicos, dados de pós-comercialização no mercado na Europa e outra literatura publicada:

- Ainda que os efeitos secundários induzidos pela morfina possam ocorrer em todas as faixas etárias, as evidências atuais sugerem que as crianças com idade inferior a 12 anos estão numa situação de risco especial de depressão respiratória potencialmente fatal com a codeína. Aparentemente, existe também um risco específico nos doentes pediátricos que já possam apresentar as vias respiratórias comprometidas e que necessitam de alívio da dor após a realização de uma amigdalectomia e/ou adenoidectomia.
- Foram revistos seis casos (incluindo três com um resultado fatal) de depressão respiratória em crianças tratadas com codeína nas doses recomendadas depois da realização de amigdalectomia no tratamento da apneia obstrutiva do sono. Constatou-se que algumas crianças eram metabolizadoras ultra rápidas do CYP2D6. Adicionalmente, um caso notificado publicado descreveu um caso de depressão respiratória que resultou na morte de um bebé a ser amamentado cuja mãe, tratada com codeína, era uma metabolizadora ultra rápida do CYP2D6.
- O perfil farmacocinético da codeína foi estudado em adultos, mas são limitadas as informações disponíveis em crianças. Os dados disponíveis sugerem existir uma redução da capacidade de metabolização da codeína em crianças pequenas, embora o sistema enzimático responsável pelo metabolismo da codeína possa ser considerado como estando totalmente maduro aos 12 anos de idade.
- Os dados de eficácia disponíveis relativos à codeína para o alívio da dor em crianças sugerem que o efeito analgésico da codeína na dor não é superior ao de outros analgésicos, como os fármacos anti-inflamatórios não esteroides e os analgésicos não opioides. Não obstante, considera-se que a codeína continua a ser importante no tratamento da dor aguda na população pediátrica e, tendo em conta as preocupações acerca dos riscos, só deve ser utilizada em consonância com as indicações, contraindicações e advertências atualizadas e outras alterações acima descritas na informação do medicamento.

---

### **Informações adicionais acerca do medicamento**

A codeína é um medicamento opioide amplamente utilizado para o alívio da dor. É igualmente utilizada no tratamento de tosse, embora esta utilização não seja coberta pela análise atual. Na União Europeia (UE), os medicamentos contendo codeína foram aprovados através de procedimentos nacionais e, dependendo dos Estados-Membros, são medicamentos sujeitos a receita médica ou medicamentos de venda livre. A codeína é comercializada como um medicamento de um único componente ou em associação com outras substâncias, como aspirina ou paracetamol.

O efeito da codeína na dor deve-se à sua conversão em morfina. A codeína é convertida em morfina no organismo por meio de uma enzima chamada CYP2D6. As crianças que sofreram efeitos secundários

graves apresentaram evidências de serem “metabolizadoras ultra rápidas” da codeína. Nestes doentes, a codeína é convertida em morfina no organismo a uma velocidade mais rápida do que o normal, o que resulta em níveis elevados de morfina no sangue que podem causar efeitos tóxicos, como dificuldades respiratórias.

#### **Informações adicionais acerca do procedimento**

A revisão foi iniciada em 3 de outubro de 2012, na sequência de um pedido da agência de medicamentos do Reino Unido, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Após os debates, que ocorreram em 3 de outubro de 2012, o âmbito da revisão foi alargado, passando do alívio da dor pós-cirurgia em crianças para o alívio da dor em crianças.

A revisão destes dados foi realizada pela primeira vez pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC). Na medida em que os medicamentos contendo codeína estão todos autorizados a nível nacional, as recomendações do PRAC foram enviadas para o Grupo de Coordenação para Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – uso humano (CMDh), o qual adotou uma posição final. O CMDh, um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, é responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados por meio dos procedimentos nacionais em toda a UE.

Na medida em que foi aprovada por consenso, a posição do CMDh será diretamente implementada pelos Estados-Membros.

#### **Contactar os nossos assessores de imprensa**

---

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

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