



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. junij 2013
EMA/385716/2013

Omejitev uporabe kodeina za lajšanje bolečine pri otrocih – skupina CMDh je podprla priporočilo odbora PRAC

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) je soglasno podprla vrsto ukrepov za zmanjšanje tveganja, namenjenih odpravi zadržkov v zvezi z varnostjo zdravil, ki vsebujejo kodein in se uporabljajo za obvladovanje bolečine pri otrocih. Kodein je opioid, ki je odobren kot zdravilo proti bolečinam za odrasle in otroke. Učinek kodeina na bolečino je posledica njegove pretvorbe v morfin v telesu bolnika.

Podlaga je bil pregled teh zdravil, ki ga je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila in v katerem so preučili poročila o resni in smrtni depresiji dihanja pri otrocih po uporabi kodeina za lajšanje bolečine. Večina primerov se je zgodila po kirurški odstranitvi tonzil ali žrelnic zaradi obstruktivne apneje med spanjem (pogoste prekinitve dihanja med spanjem).

Nekateri otroci, pri katerih so se pojavili hudi neželeni učinki, so imeli znake „izredno hitre presnove kodeina. Pri teh bolnikih se kodein v telesu hitreje pretvori v morfin kot običajno, zaradi česar se pojavijo visoke ravni morfina v krvi, ki lahko povzročijo toksične učinke, kot je depresija dihanja.

PRAC je zaključil, da je potrebnih več ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi zagotovili, da bi se zdravilo za lajšanje bolečin uporabljalo samo pri otrocih, pri katerih so koristi večje od tveganj. Skupina CMDh se je strinjala z zaključki odbora PRAC in podprla naslednja priporočila:

- zdravila, ki vsebujejo kodein, se lahko zaradi tveganja za depresijo dihanja, ki je povezano z uporabo kodeina, uporabljajo samo za zdravljenje akutne (prehodne) zmerne bolečine pri otrocih, starejših od 12 let, ki je ni mogoče ublažiti z drugimi zdravili proti bolečinam, na primer s paracetamolom ali ibuprofenom;
- kodein se nikakor ne sme uporabljati pri otrocih (mlajših od 18 let), ki so prestali operacijo za odstranitev tonzil ali žrelnic zaradi obstruktivne apneje med spanjem, saj so ti bolniki dovzetnejši za težave z dihanjem;
- v informacije o zdravilu za ta zdravila je treba vključiti opozorilo, da otroci z boleznimi, ki so povezane s težavami z dihanjem, ne smejo uporabljati kodeina.

Tveganje za neželene učinke pri uporabi kodeina obstaja tudi pri odraslih. Kodein se zato ne sme uporabljati pri osebah vseh starosti, za katere je znano, da imajo izredno hitro presnovo, in pri



ženskah, ki dojijo (ker se kodein lahko prenese na otroka z materinim mlekom). Prav tako bi bilo treba v informacije o zdravilih, ki vsebujejo kodein, vključiti splošne informacije za zdravstvene delavce, bolnike in skrbnike o tveganjih za neželene učinke morfina, povezanih z uporabo kodeina, in o tem, kako lahko prepoznajo njihove simptome.

Ker je skupina CMDh soglasno podprla priporočilo odbora PRAC, ga bodo odslej neposredno izvajale vse države članice v skladu z dogovorjenim časovnim razporedom.

Informacije za bolnike

- Zaradi tveganja za težave z dihanjem je bila uporaba zdravil za lajšanje bolečine, ki vsebujejo kodein, pri otrocih omejena: ta zdravila se lahko po novem uporabljajo samo za zdravljenje akutne (prehodne) zmerne bolečine pri otrocih, starejših od 12 let, ki je ni mogoče ublažiti z drugimi zdravili proti bolečinam, na primer s paracetamolom ali ibuprofenom.
- Kodein se ne sme dajati otrokom (mlajšim od 18 let), ki so prestali operacijo za odstranitev tonzil ali žrelnic zaradi obstruktivne apneje med spanjem (pogostih prekinitev dihanja med spanjem), saj pri njih obstaja povečano tveganje za težave z dihanjem.
- Matere, ki dojijo, ne smejo jemati kodeina, ker se ta lahko prenese na otroka z materinim mlekom.
- Bolniki, za katere je znano, da imajo „izredno hitro presnovo“, kar pomeni, da pri njih obstaja večje tveganje za resne neželene učinke kodeina, ne smejo uporabljati kodeina za lajšanje bolečine.
- Starši in skrbniki, ki pri bolniku, ki je prejel kodein, opazijo katerega koli od naslednjih simptomov, morajo prenehati dajati zdravilo in nemudoma poiskati zdravniško pomoč: počasno ali plitko dihanje, zmedenost, zaspanost, zožene zenice, slabost ali bruhanje, zaprtje in zmanjšanje teka.
- Če vi ali vaš otrok jemljete kodein in imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke v zvezi z zdravljenjem, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Kodein je po novem indiciran samo pri bolnikih, starejših od 12 let, za zdravljenje akutne zmerne bolečine, ki je ni mogoče ublažiti z drugimi analgetiki, na primer s paracetamolom ali ibuprofenom (kot monoterapijo).
- Kodein je treba uporabljati pri najmanjšem učinkovitem odmerku za najkrajši možni čas.
- Kodein je po novem kontraindiciran: pri vseh pediatričnih bolnikih (starih od 0–18 let), ki so imeli tonzilektomijo in/ali adenoidektomijo zaradi obstruktivne apneje med spanjem, in pri bolnikih vseh starosti, za katere je znano, da imajo izredno hitro presnovo s CYP2D6 (izredno hitro presnovo s CYP2D6 ima približno do 10 % belcev, prevalenca pa je različna glede na rasno in etnično skupino), saj pri njih obstaja povečano tveganje za razvoj resnih in življenjsko nevarnih neželenih učinkov; ter pri ženskah, ki dojijo.
- Kodein se ne priporoča za uporabo pri otrocih, pri katerih je delovanje dihal morda oslABLjeno, saj so lahko zaradi tega simptomi toksičnosti morfina hujši.

Ta priporočila so bila sprejeta po preučitvi razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti kodeina za lajšanje bolečine pri otrocih, vključno s farmakokinetičnimi podatki, kliničnimi študijami, podatki iz obdobja trženja v Evropi in drugo objavljeno literaturo:

- čeprav se neželeni učinki zaradi morfina lahko pojavijo pri osebah vseh starosti, trenutni podatki kažejo, da je tveganje za življenjsko nevarno depresijo dihanja pri uporabi kodeina še zlasti veliko pri otrocih, mlajših od 12 let. Prav tako se zdi, da so še posebej ogroženi tisti pediatrični bolniki, ki morda že imajo prizadete dihalne poti in ki potrebujejo zdravilo proti bolečinam po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji;
- pregledanih je bilo šest primerov (vključno 3 s smrtnim izidom) depresije dihanja pri otrocih, zdravljenih s kodeinom v priporočenih odmerkih, ki so prestali tonzilektomijo zaradi obstruktivne apneje med spanjem. Pri nekaterih otrocih so ugotovili, da imajo izredno hitro presnovo s CYP2D6. Poleg tega je bila v objavljenem kliničnem primeru opisana depresija dihanja, ki se je končala s smrtjo pri dojenem otroku, katerega mati je jemala kodein in je imela izredno hitro presnovo s CYP2D6;
- farmakokinetični profil kodeina so preučevali pri odraslih, medtem ko so pri otrocih na voljo omejeni podatki. Razpoložljivi podatki kažejo, da imajo mlajši otroci zmanjšano zmogljivost presnove kodeina in da se encimski sistem, ki je odgovoren za presnovo kodeina, popolnoma razvije pri 12. letih;
- razpoložljivi podatki o učinkovitosti kodeina pri lajšanju bolečine pri otrocih kažejo, da analgetični učinek kodeina na bolečino ni večji od učinka drugih analgetikov, kot so nesteroidna protivnetna zdravila in neopioidni analgetiki. Kljub temu velja, da je kodein še vedno primeren za zdravljenje akutne bolečine pri pediatrični populaciji, vendar se ga lahko zaradi zadržkov glede z njim povezanih tveganj uporablja samo ob upoštevanju posodobljene indikacije, kontraindikacij, opozoril in drugih sprememb informacij o zdravilu, opisanih zgoraj.

Več informacij o zdravilu

Kodein je opioid, ki se splošno uporablja za lajšanje bolečine. Prav tako se uporablja za zdravljenje kašlja, vendar tovrstna uporaba ni bila obravnavana v tem pregledu. V Evropski uniji (EU) so bila zdravila, ki vsebujejo kodein, odobrena po nacionalnih postopkih in so v različnih državah članicah na voljo bodisi le na recept bodisi v prosti prodaji. Kodein se trži kot zdravilo z eno učinkovino ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami, kot sta aspirin ali paracetamol.

Učinek kodeina na bolečino je posledica njegove pretvorbe v morfin. Kodein se v telesu pretvarja v morfin s pomočjo encima, imenovanega CYP2D6. Otroci, pri katerih so se pojavili hudi neželeni učinki, so imeli znake „izredno hitre presnove“ kodeina s CYP2D6. Pri teh bolnikih se kodein v telesu hitreje pretvori v morfin kot običajno, zaradi česar se pojavijo visoke ravni morfina v krvi, ki lahko povzročijo toksične učinke, na primer težave z dihanjem.

Več informacij o postopku

Pregled se je začel dne 3. oktobra 2012 na zahtevo agencije za zdravila Združenega kraljestva v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Po razpravah so dne 31. oktobra 2012 obseg pregleda razširili z lajšanja bolečine po operaciji pri otrocih na lajšanje bolečine pri otrocih.

Pregled teh podatkov je najprej izvedel Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Ker so vsa zdravila, ki vsebujejo kodein, odobrena na nacionalni ravni, so bila priporočila odbora PRAC posredovana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela dokončen sklep. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU, in je odgovorna za zagotovitev enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina CMDh soglasno sprejela sklep, ga bodo neposredno izvajale države članice.

Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

Elektronski naslov: press@ema.europa.eu