EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. Juni 2013
EMA/385716/2013

# Anwendungsbeschränkung von Codein zur Schmerzlinderung bei Kindern – die CMDh befürwortet die Empfehlung des PRAC

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) befürwortete einvernehmlich eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, um den Sicherheitsbedenken in Bezug auf Codein enthaltende Arzneimittel bei Anwendung zum Schmerzmanagement bei Kindern zu begegnen. Codein ist ein Opioid, das als Schmerzmittel zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern zugelassen ist. Die Wirkung von Codein auf Schmerzen beruht auf seiner Umwandlung zu Morphin im Körper des Patienten.

Diese Entscheidung beruht auf einer Überprüfung dieser Arzneimittel durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA, in deren Rahmen Berichte schwerer und tödlich verlaufener Fälle von Atemdepression bei Kindern nach Einnahme von Codein zur Schmerzlinderung überprüft wurden. Die meisten Fälle ereigneten sich nach operativer Entfernung der Mandeln oder Polypen aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (häufige Atemunterbrechungen während des Schlafs).

Bei einigen der Kinder, die schwere Nebenwirkungen erlitten hatten, bestanden Belege, dass sie „ultraschnelle Metabolisierer" von Codein sind. Bei diesen Patienten wird Codein im Körper schneller als normal zu Morphin umgewandelt, was zu höheren Spiegeln von Morphin im Blut führt, die wiederum toxische Wirkungen, wie etwa eine Atemdepression, auslösen können.

Der PRAC schlussfolgerte, dass eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel nur bei Kindern, bei denen der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt, zur Schmerzlinderung angewendet wird. Die CMDh stimmte den Schlussfolgerungen des PRAC zu und befürwortete die folgenden Empfehlungen:

- Codein enthaltende Arzneimittel sollten aufgrund des Risikos einer Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Codein nur zur Behandlung akuter (kurz weilender) mäßiger Schmerzen bei Kindern über 12 Jahren und ausschließlich dann angewendet werden, wenn die Schmerzen nicht durch andere Schmerzmittel, wie etwa Paracetamol oder Ibuprofen, gelindert werden können.

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
**Telephone** +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7523 7129
**E-mail** info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2013. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

- Codein sollte unter keinen Umständen bei Kindern (unter 18 Jahren) angewendet werden, die sich einer Tonsillektomie oder Adenektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unterziehen, da diese Patienten für Atemprobleme anfälliger sind.
- Die Produktinformationen dieser Arzneimittel sollten einen Warnhinweis enthalten, dass Codein bei Kindern mit Erkrankungen, die mit Atemproblemen assoziiert sind, nicht angewendet werden sollte.

Das Risiko für Nebenwirkungen unter Codein kann auch für Erwachsene zutreffen. Codein sollte daher weder bei Personen jedweden Alters, die bekanntermaßen ultraschnelle Metabolisierer sind, noch bei stillenden Müttern (da das Codein unter Umständen über die Muttermilch vom Kind aufgenommen wird) angewendet werden. Die Produktinformationen für Codein sollten außerdem allgemeine Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe, Patienten und Betreuungspersonen über das Risiko Morphin-bedingter Nebenwirkungen unter Codein und das Erkennen entsprechender Symptome enthalten.

Da die Empfehlung des PRAC von der CMDh einvernehmlich befürwortet wurde, wird sie nun direkt von allen Mitgliedstaaten gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.

**Informationen für Patienten**

- Aufgrund des Risikos für Atemprobleme wurde die Anwendung Codein enthaltender Arzneimittel zur Schmerzlinderung bei Kindern eingeschränkt: diese Arzneimittel sollen nun nur noch zur Behandlung akuter (kurz weilender) mäßiger Schmerzen bei Kindern über 12 Jahren und ausschließlich dann angewendet werden, wenn die Schmerzen nicht durch andere Schmerzmittel, wie etwa Paracetamol oder Ibuprofen, gelindert werden können.
- An Kindern (unter 18 Jahren), die sich einer Tonsillektomie oder Adenektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (häufige Atemunterbrechungen während des Schlafs) unterziehen, sollte Codein nicht verabreicht werden, da diese Patienten ein höheres Risiko für Atemprobleme haben.
- Stillende Mütter sollten Codein nicht einnehmen, da das Codein unter Umständen über die Muttermilch vom Kind aufgenommen wird.
- Patienten, die bekanntermaßen „ultraschnelle Metabolisierer" sind, was bedeutet, dass sie ein höheres Risiko für schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Codein haben, sollten Codein nicht zur Schmerzlinderung anwenden.
- Eltern und Betreuungspersonen, die eines der folgenden Symptome bei einem Patienten, der Codein erhalten hat, feststellen, sollten die Verabreichung des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich ärztlichen Rat einholen: verlangsamte oder oberflächliche Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, kleine Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Obstipation (Verstopfung) und Appetitlosigkeit.
- Wenn Sie oder Ihr Kind mit Codein behandelt werden und Sie Fragen oder Bedenken bezüglich der Behandlung haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

**Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe**

- Codein ist nunmehr ausschließlich bei Patienten über 12 Jahren zur Behandlung akuter mäßiger Schmerzen, die durch andere Analgetika, wie etwa Paracetamol oder Ibuprofen (allein), nicht gelindert werden, angezeigt.

- Codein sollte in der niedrigstwirksamen Dosis über die kürzestmögliche Dauer angewendet werden.
- Codein ist nun kontraindiziert: bei allen pädiatrischen Patienten (0-18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unterziehen, und aufgrund eines erhöhten Risikos für die Entwicklung schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen bei Patienten jedweden Alters, die bekanntermaßen ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind (ca. bis zu 10 % der Kaukasier sind ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer, aber die Prävalenz ist je nach ethnischer Zugehörigkeit unterschiedlich), sowie bei stillenden Müttern.
- Codein wird nicht zur Anwendung bei Kindern mit eventuell beeinträchtigter Atmung empfohlen, da dies die Symptome einer Morphintoxizität verschlimmern kann.

Diese Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung der verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu Codein bei Anwendung zur Schmerzlinderung bei Kindern, einschließlich Daten zur Pharmakokinetik, klinischer Studien, Daten, die nach der Markteinführung in Europa erfasst wurden, und sonstiger veröffentlichter Literatur:

- Obwohl Morphin-induzierte Nebenwirkungen in jedem Alter auftreten können, weist die derzeitige Evidenz darauf hin, dass Kinder unter 12 Jahren einem besonderen Risiko einer lebensbedrohlichen Atemdepression unter Codein unterliegen. Ein besonderes Risiko besteht scheinbar auch bei pädiatrischen Patienten mit eventuell bereits beeinträchtigter Atmung, die nach einer Tonsillektomie und/oder Adenektomie ein Mittel zur Schmerzlinderung benötigen.
- Es wurden 6 Fälle von Atemdepression (einschließlich 3 Fälle mit tödlichem Ausgang) bei Kindern überprüft, die nach einer Tonsillektomie aufgrund von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom mit Codein in den empfohlenen Dosen behandelt wurden. Bei einigen der Kinder wurde festgestellt, dass sie ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind. Darüber hinaus beschreibt ein veröffentlichter Fallbericht eine Atemdepression mit tödlichem Ausgang bei einem gestillten Säugling, dessen Mutter, die Codein angewendet hatte, ultraschnelle CYP2D6-Metabolisiererin war.
- Das pharmakokinetische Profil von Codein wurde bei Erwachsenen untersucht, jedoch sind nur begrenzte Informationen zu Kindern verfügbar. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass bei kleinen Kindern eine reduzierte Fähigkeit zum Metabolisieren von Codein besteht, das für den Metabolismus von Codein verantwortliche Enzymsystem jedoch ab einem Alter von 12 Jahren als vollständig ausgereift gelten kann.
- Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Codein zur Schmerzlinderung bei Kindern weisen darauf hin, dass die analgetische Wirkung von Codein auf Schmerzen der Wirkung anderer Analgetika, wie etwa nicht-steroidaler entzündungshemmender Arzneimittel und von Nichtopioid-Analgetika, nicht überlegen ist. Allerdings ist man der Ansicht, dass Codein noch immer einen Platz in der Behandlung akuter Schmerzen in der pädiatrischen Population hat. Es sollte jedoch angesichts der Bedenken bezüglich seiner Risiken nur gemäß den o. g. aktualisierten Anwendungsgebieten, Gegenanzeigen, Warnhinweisen und sonstigen Änderungen an den Produktinformationen angewendet werden.

**Weitere Informationen zu dem Arzneimittel**

Codein ist ein weitläufig angewendetes Opioid zur Schmerzlinderung. Es wird auch zur Behandlung von Husten angewendet, obwohl diese Anwendung in der aktuellen Überprüfung nicht berücksichtigt wurde. In der Europäischen Union (EU) wurden Codein enthaltende Arzneimittel im Zuge nationaler

Verfahren zugelassen und sind in den einzelnen Mitgliedstaaten entweder auf Rezept oder rezeptfrei erhältlich. Codein wird in Arzneimitteln als einziger Bestandteil oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, wie etwa Aspirin oder Paracetamol, vertrieben.

Die Wirkung von Codein auf Schmerzen beruht auf seiner Umwandlung zu Morphin. Codein wird im Körper von einem Enzym, dem sogenannten CYP2D6, zu Morphin umgewandelt. Bei den Kindern, die schwere Nebenwirkungen erlitten hatten, bestanden Belege, dass sie „ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer" von Codein sind. Bei diesen Patienten wird Codein im Körper schneller als normal zu Morphin umgewandelt, was zu höheren Spiegeln von Morphin im Blut führt, die wiederum toxische Wirkungen, wie etwa Atemprobleme, auslösen können.

**Weitere Informationen zu dem Verfahren**

Die Überprüfung wurde am 3. Oktober 2012 auf Ersuchen der Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Nach Diskussionen wurde der Gegenstand der Überprüfung am 31. Oktober 2012 von postoperativer Schmerzlinderung bei Kindern auf Schmerzlinderung bei Kindern im Allgemeinen erweitert.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Da Codein enthaltende Arzneimittel national zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, welche einen endgültigen Standpunkt annahm. Die CMDh, eine die EU-Mitgliedstaaten repräsentierende Einrichtung, ist dafür zuständig, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die im Zuge nationaler Verfahren innerhalb der EU zugelassen wurden, sicherzustellen.

Da der Standpunkt der CMDh einvernehmlich angenommen wurde, wird er direkt von den Mitgliedstaaten umgesetzt werden.

## Kontaktdaten unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu