

29 luglio 2013



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

DA : AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
UFFICIO QUALITÀ DEI PRODOTTI
VIA DEL TRITONE, 181
00187 ROMA
A : INDIRIZZI IN ELENCO

A seguito della notifica della posizione finale, nell'ambito della procedura di deferimento ai sensi dell'art. 107k(1) e (2) della Direttiva 2001/83/CE, del Gruppo di Coordinamento per il Mutuo riconoscimento e le procedure Decentrate (CMDh), che ha approvato all'unanimità la raccomandazione del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), conseguente alla rivalutazione del rapporto beneficio-rischio dei medicinali antidolorifici contenenti codeina,

SI DISPONE

a tutela della salute pubblica, ai sensi dell'art. 142, comma 1, del Decreto Legislativo n. 219 del 24/04/2006, il divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni dei medicinali antidolorifici contenenti codeina di cui all'allegato elenco, poiché il profilo beneficio-rischio viene considerato ancora favorevole nei bambini solo di età superiore ai 12 anni, mentre al di sotto di tale età la codeina non deve essere utilizzata come antidolorifico a causa del rischio di tossicità da oppioidi.

Nelle more della presentazione della variazione, secondo quanto stabilito dalla posizione finale del Gruppo di Coordinamento per il Mutuo riconoscimento e le procedure Decentrate (CMDh), in corso di pubblicazione, i Titolari AIC dovranno assicurare l'immediata comunicazione del divieto di

utilizzo al di sotto dei 12 anni, entro 48 ore dalla ricezione della presente a tutti i destinatari dei medicinali di cui all'allegato elenco.

Il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute é invitato a verificare l'avvenuta comunicazione del divieto di utilizzo.

Il Dirigente dell'Ufficio

(*Marisa Delbò*)



AIC n.027989033 - "CO-EFFERALGAN 500 MG +30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"
AIC n.027989019 - CO-EFFERALGAN "500 MG + 30 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI"
Ditta Bristol Myers Squibb Srl

AIC n 037021016 - "CODAMOL 500 MG + 30 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI "
AIC n 037021021 - "CODAMOL 500 MG + 30MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"
AIC n 041206018- "ADOREA 500 MG + 30 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI "
AIC n 041207010 - "AZSHARA 500 MG + 30MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"
Ditta Abiogen Pharma SpA

AIC n 020204095 - "LONARID 400 MG + 10 MG COMPRESSE"
AIC n 020204107 – "LONARID ADULTI 400 MG + 20 MG SUPPOSTE"
Ditta Boehringer Ingelheim SpA

AIC n 031825021- "TACHIDOL ADULTI 500 MG +30 MG GRANULATO EFFERVESCENTE"
AIC n 031825096 - "TACHIDOL 500 MG +30 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI"
AIC n 031825045 - "TACHIDOL 500 MG +30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" –
AIC n 031825058- "TACHIDOL 500 MG +30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" –
AIC n 031825060 - "TACHIDOL 500 MG +30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" –
AIC n 031825072 - "TACHIDOL 500 MG +30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" –
AIC n 031825084 - "TACHIDOL 500 MG +30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" –
Ditta ACRAF Angelini SpA

AIC n 037351018 - "PARACETAMOLO E CODEINA ALTER 500 MG +30 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI"
AIC n 034370015- "PARACETAMOLO E CODEINA ANGENERICO 500 MG +30 MG GRANULATO EFFERVESCENTE"
Ditta Angenerico SpA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 Giugno 2013
EMA/385716/2013

Restrizioni nell'uso di codeina per alleviare il dolore nei bambini – Il CMDh approva le raccomandazioni del PRAC

Il Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate - (CMDh)- ha approvato all'unanimità una serie di misure di minimizzazione del rischio per affrontare i problemi di sicurezza dei medicinali contenenti codeina quando viene utilizzata per la gestione del dolore nei bambini. La codeina è un oppiaceo autorizzato come antidolorifico in adulti e bambini. L'effetto della codeina sul dolore è dovuto alla sua trasformazione in morfina nel corpo del paziente.

Questo fa seguito ad una revisione di questi medicinali da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), che ha indagato le segnalazioni di depressione respiratoria grave e mortale nei bambini dopo l'assunzione di codeina per alleviare il dolore. La maggior parte dei casi si è verificata dopo la rimozione chirurgica delle tonsille o adenoidi per apnea ostruttiva durante il sonno (frequente interruzione della respirazione durante il sonno).

In alcuni dei bambini che avevano subito gravi effetti avversi si è raccolta l'evidenza che essi erano "metabolizzatori ultra-rapidi" della codeina. In questi pazienti, la codeina viene convertita in morfina nel corpo ad una velocità maggiore del normale, causando alti livelli di morfina nel sangue, ciò può causare effetti tossici quale depressione respiratoria.

Il PRAC ha concluso che alcune misure di minimizzazione del rischio sono necessarie per garantire che il medicinale sia dato per alleviare il dolore solo ai bambini per i quali i benefici sono maggiori dei rischi. Il CMDh ha concordato con le conclusioni del PRAC e ha approvato le seguenti raccomandazioni:

- I medicinali contenenti Codeina devono essere utilizzati solo per il trattamento del dolore acuto moderato (di breve durata) in bambini al di sopra dei 12 anni di età, e solo se non può essere alleviato con altri antidolorifici come il paracetamolo o ibuprofene, a causa del rischio di depressione respiratoria associata con l'uso di codeina.
- La codeina non deve essere utilizzata in nessun modo in tutti i bambini (di età inferiore ai 18 anni) che si sottopongono a un intervento chirurgico per l'asportazione delle tonsille o adenoidi

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.

per il trattamento di apnea ostruttiva del sonno, in quanto questi pazienti sono più suscettibili a problemi respiratori.

- Le informazioni sul prodotto di questi medicinali devono riportare l'avvertenza che i bambini con condizioni associate a problemi respiratori non devono usare codeina.

Il rischio di effetti avversi con codeina può valere anche per gli adulti. La codeina non deve quindi essere somministrata in persone di ogni età che sono note per essere metabolizzatori ultra-rapidi, né alle madri che allattano (perché la codeina può passare al neonato attraverso il latte materno). Le informazioni sul prodotto contenente codeina devono includere anche informazioni di carattere generale per gli operatori sanitari, i pazienti e i caregivers di effetti avversi causati dalla morfina dopo somministrazione di codeina, e come riconoscere i loro sintomi.

Poiché la raccomandazione PRAC è stata approvata all'unanimità dal CMDh, sarà attuata direttamente da tutti gli Stati Membri, secondo un calendario concordato.

Informazioni ai pazienti

- A causa del rischio di problemi respiratori, l'uso di medicinali contenenti codeina per alleviare il dolore nei bambini è stato limitato: questi medicinali ora devono essere utilizzati solo per il trattamento del dolore acuto moderato (di breve durata) in bambini al di sopra dei 12 anni di età, e solo se non possono essere alleviati da altri antidolorifici come il paracetamolo o ibuprofene.
- A tutti i bambini (di età inferiore ai 18 anni) che si sottopongono a un intervento chirurgico per l'asportazione delle tonsille o adenoidi per curare l'apnea ostruttiva del sonno (frequente interruzione della respirazione durante il sonno) non deve essere somministrata codeina in quanto essi sono più a rischio di andare incontro a problemi respiratori.
- Le madri che allattano non devono assumere codeina perché la codeina può passare al neonato attraverso il latte materno.
- I pazienti che sono noti per essere "metabolizzatori ultra-rapidi", il che significa che sono più a rischio di gravi effetti avversi con codeina, non devono usare la codeina come sollievo per il dolore.
- I genitori e i caregivers che notano uno dei seguenti sintomi in un paziente che assume codeina devono interrompere la somministrazione del medicinale e rivolgersi al medico immediatamente: respirazione lenta o superficiale, confusione, sonnolenza, pupille piccole, nausea o vomito, costipazione e mancanza di appetito.
- Se voi o il vostro bambino siete in trattamento con codeina e avete dubbi o domande circa il trattamento, rivolgetevi al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- La codeina è ora indicata solo nei pazienti di età superiore ai 12 anni di età per il trattamento del dolore moderato acuto che non può essere alleviato da altri analgesici come il paracetamolo o ibuprofene (da soli).
- La codeina deve essere utilizzata alla dose minima efficace per il più breve periodo di tempo.
- La codeina è ora controindicata: in tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno e in pazienti di qualsiasi età, che sono noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi (fino a circa il 10% dei caucasici sono CYP2D6 metabolizzatori ultra-rapidi, ma la prevalenza varia in base al gruppo razziale ed etnico), a causa di un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita, e nelle donne che allattano.
- La codeina non è raccomandata nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, poiché l'uso della codeina può peggiorare i sintomi di tossicità oppiacea.

Queste raccomandazioni seguono una revisione dei dati di efficacia della codeina quando è utilizzata per alleviare il dolore nei bambini, compresi i dati di farmacocinetica, studi clinici, i dati post-marketing in Europa e nella letteratura pubblicata:

- Anche se gli effetti avversi derivanti dalla conversione in morfina possono verificarsi a tutte le età, le evidenze attuali suggeriscono che i bambini sotto i 12 anni di età sono particolarmente a rischio di depressione respiratoria potenzialmente letale con codeina. Sembra anche esserci un rischio particolare in quei pazienti pediatrici che potrebbero già avere le vie aeree compromesse e che richiedono sollievo dal dolore dopo tonsillectomia e/o adenoidectomia.
- Sei casi (di cui 3 con esito fatale) di depressione respiratoria nei bambini trattati con codeina alle dosi raccomandate dopo aver subito tonsillectomia per l'apnea ostruttiva del sonno sono stati revisionati. Alcuni dei bambini sono risultati metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi. Inoltre, un case-report pubblicato descrive un caso di depressione respiratoria con conseguente morte di un bambino allattato al seno la cui madre era una CYP2D6 metabolizzatore ultra-rapido della codeina.
- Il profilo farmacocinetico della codeina è stato studiato negli adulti, ma poche informazioni sono disponibili nei bambini. I dati disponibili suggeriscono che vi è una ridotta capacità di metabolizzare la codeina nei bambini più piccoli ma che il sistema enzimatico responsabile per il metabolismo della codeina può essere considerato completamente maturo all'età di 12 anni.
- I dati di efficacia disponibili sulla codeina per alleviare il dolore nei bambini suggeriscono che l'effetto analgesico della codeina sul dolore non è superiore a quella di altri analgesici come farmaci anti-infiammatori non steroidei e analgesici non oppioidi. Ciò nonostante, si ritiene che la codeina ha ancora un ruolo nel trattamento del dolore acuto nella popolazione pediatrica e date le preoccupazioni circa i suoi rischi, deve essere usata solo secondo l'indicazione aggiornata, le controindicazioni, le avvertenze e le altre modifiche al prodotto descritte sopra.

Ulteriori informazioni sul medicinale

La codeina è un farmaco oppioide ampiamente utilizzato per alleviare il dolore. E' utilizzato anche nel trattamento della tosse, anche se questo uso non è incluso nella revisione corrente. Nell'Unione europea (UE), i medicinali contenenti codeina sono stati approvati tramite procedure nazionali, e sono disponibili sia con la prescrizione medica o come medicinali da banco nei diversi Stati membri. La codeina è commercializzata come unico principio attivo o in associazione con altre sostanze come aspirina o paracetamolo.

L'effetto della codeina sul dolore è dovuto alla sua trasformazione in morfina. La codeina viene convertita in morfina nel corpo da un enzima chiamato CYP2D6. I bambini che hanno riportato gravi effetti collaterali sono risultati essere "CYP2D6 metabolizzatori ultra-rapidi" della codeina. In questi pazienti, la codeina è convertita in morfina nel corpo ad una velocità maggiore del normale, provocando alti livelli di morfina nel sangue che può causare effetti tossici quali difficoltà respiratorie.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione è stata avviata il 3 ottobre 2012 su richiesta del Regno Unito, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Dopo il dibattito, il 31 ottobre 2012 lo scopo della revisione è stato esteso dal sollievo del dolore post-operatorio nei bambini al sollievo del dolore nei bambini in generale.

La revisione di questi dati è stata inizialmente condotta dal PRAC. Poiché i medicinali contenenti codeina sono tutti autorizzati tramite procedura nazionale, la raccomandazione del PRAC è stata trasmessa al gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo rappresentante gli Stati Membri dell'UE che è responsabile di assicurare informazioni di sicurezza armonizzate per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali di autorizzazione all'immissione in commercio in tutta l'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata all'unanimità, essa sarà attuata direttamente da tutti gli Stati membri

Contatti dell'Ufficio stampa dell'Agenzia Europea dei medicinali

Monika Benstetter or Martin Harvey
Tel. +44 (0)20 7418 8427
E-mail: press@ema.europa.eu