

pam EG®) die voorgesteld werden voor de adjuvante therapie van spiercontracturen zijn van de markt gehaald omwille van de negatief bevonden risico-batenverhouding [zie Folia juni 2013].

- **Mencevax®** (hoofdstuk 12.1.2.5.2.), het **polysaccharidevaccin tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y**, is van de markt gehaald. Twee geconjugeerde vaccins (Menveo®, Nimenrix®) met een iets meer uitgesproken immunogeen effect tegen bepaalde types

meningokokken en met een langere beschermingsduur zijn beschikbaar.

- Het antipsychoticum **Buronil®** op basis van **melperon** (een butyrofenon), is van de markt gehaald.

- De specialiteit **Macugen®** op basis van **pegaptanib**, die gebruikt werd bij de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), is van de markt gehaald. In verband met de geneesmiddelen gebruikt bij LMD, zie Folia januari 2013.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

BEPERKING VAN HET GEBRUIK VAN CODEÏNE ALS ANALGETICUM BIJ KINDEREN

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) heeft recent de risico-batenverhouding van codeïne als analgeticum bij kinderen herzien¹. Aanleiding hiervoor is (1) de beschrijving in de literatuur van zes jonge kinderen met codeïne-intoxicatie (o.a. respiratoire depressie, waarvan drie met fatale afloop) die codeïne in therapeutische dosis hadden genomen voor de behandeling van pijn na tonsillectomie en/of adenoïdectomie omwille van slaapapneu, en (2) de daaropvolgende risicobeperkende maatregelen die in 2012 door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* waren genomen².

Het EMA beveelt i.v.m. codeïne bij pijn bij kinderen het volgende aan.

- Codeïne als analgeticum zou enkel mogen gebruikt worden bij kinderen vanaf 12 jaar, met name bij matige acute pijn

wanneer andere analgetica (bv. paracetamol, ibuprofen) onvoldoende doeltreffend zijn. Het EMA raadt volgende dosis aan: 30 tot 60 mg codeïnefosfaat (0,5 tot 1 mg/kg) om de 6 uur (max. 240 mg p.d) gedurende maximum 3 dagen. In België bestaat codeïne voor gebruik bij pijn enkel als combinatiepreparaat (codeïne + paracetamol; codeïne + paracetamol + coffeïne); in de SKP's van deze preparaten is gebruik vanaf de leeftijd van 15 jaar voorzien. Codeïnefosfaat kan ook magistraal worden voorgeschreven.

- Codeïne is af te raden bij kinderen met aandoeningen die de ademhaling kunnen bemoeilijken (bv. neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, luchtweginfecties). Codeïne is formeel gecontra-indiceerd tot de leeftijd van 18 jaar voor ge-

1 www.ema.europa.eu, klik "Document search", zoekterm: "codeïne" (documenten van 28/06/13 en 02/08/13)

2 *N Engl J Med* 2013;368:2155-7 (doi: 10/1056/NEJMp1302454)

bruik bij pijn na tonsillectomie en/of adenoïdectomie die gebeurde omwille van slaapapnoe.

Verder wordt codeïne gecontra-indiceerd bij alle patiënten (ook volwassenen) waarvan men weet dat ze *ultrarapid metabolizers* zijn voor CYP2D6 en bij alle vrouwen die borstvoeding geven. Het EMA spreekt zich verder niet uit over het gebruik van codeïne bij volwassenen. De SKP's van de codeïne-bevattende analgetische preparaten zullen in deze zin worden aangepast.

Achtergrond

- Codeïne is een prodrug die via CYP2D6 wordt omgezet tot morfine dat grotendeels verantwoordelijk is voor het analgetisch effect. Voor CYP2D6 is genetisch polymorfisme beschreven, wat betekent dat er binnen de bevolking meerdere varianten bestaan in het gen dat codeert voor CYP2D6: er zijn *poor metabolizers* (afwezig of defect gen), *rapid* - of *extensive* - *metabolizers* (meest frequente variant van het gen), *ultrarapid metabolizers* (met meerdere kopieën van het gen) en *intermediate metabolizers* (tussen *poor* en *rapid metabolizers*) [zie ook Folia augustus 2003]. Bij de *ultrarapid metabolizers* wordt codeïne meer en sneller omgezet tot morfine, met verhoogd risico van ongewenste effecten zoals respiratoire depressie. De meeste kinderen met codeïne-intoxicatie na inname van therapeutische doses, bij wie het genotype bekend was, bleken *rapid* of *ultrarapid metabolizers* te zijn. In de meeste

gevallen echter was het genotype voor CYP2D6 niet bekend, en in de praktijk is het onmogelijk om dit systematisch te bepalen. De prevalentie van *ultrarapid metabolizers* in verschillende bevolkingen wordt als volgt geschat: Afrikaans/Ethiopisch 29%, Afrikaans-Amerikaans 3,4 à 6,5%, Aziatisch 1,2 à 2%, blank 3,6 à 6,5%, Grieks 6%, Hongaars 1,9%, Noord-Europees 1 à 2%.

- Jonge leeftijd en aandoeningen die gepaard gaan met ademhalingsproblemen, in het bijzonder slaapapnoe, blijken een belangrijke risicofactor voor ernstige respiratoire problemen bij inname van codeïne.
- Meer dan 40 gevallen van respiratoire depressie zijn beschreven bij borstgevoede zuigelingen wiens moeder behandeld werd met codeïne. Een kind dat overleed werd beschreven in de literatuur; de moeder bleek een *ultrarapid metabolizer* te zijn [deze casus werd beschreven in de Folia van december 2006].

Nota

Deze veiligheidsmaatregelen genomen op Europees niveau komen bovenop de eerdere beslissing van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) om alle specialiteiten op basis van codeïne op voorschrift te plaatsen, dit in het kader van de herziening door het FAGG van de geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid [zie Folia maart 2013].