



כ"ה בתמוז, התשע"ה

12 ביולי 2015

צוות רפואי נכבד,

44406115

א.ב./ 18

אזהרת בטיחות לתכשירים המכילים קודאין –

מגבלות חדשות להפחתת הסיכון לתופעות לוואי חמורות כולל דיכוי נשימתי ומוות

בהמשך להודעתנו מיום 27.07.2014 שהתייחסה להגבלות השימוש בקודאין לשיכוך כאב בילדים ובנשים מניקות ובעקבות פרסום אזהרת בטיחות נוספת ע"י רשות התרופות האירופאית באפריל 2015 הוחלט במשרד הבריאות לאמץ את המגבלות שנוספו, במטרה להפחית את הסיכון לתופעות לוואי חמורות מנטילת קודאין, ביניהן דיכוי נשימתי ומוות.

להלן עיקרי המגבלות שנוספו לתכשירי קודאין לכל ההתוויות (כאב ושיעול):

- אין להשתמש בתכשירים המכילים קודאין בילדים מתחת לגיל 12
- אין להשתמש בתכשירים המכילים קודאין בהנקה
- אין להשתמש בתכשירים המכילים קודאין בילדים מגיל 12 עד 18 לאחר ניתוח להסרת שקדים או אדנואידיים אשר נועד לטפל בדום נשימה חסימתי בשינה (obstructive sleep apnea).
- לא מומלץ להשתמש בתכשירים המכילים קודאין בילדים (12-18) הסובלים מבעיות נשימה
- אין להשתמש בתכשירים המכילים קודאין במטופלים הידועים כ-CYP2D6 ultra-rapid metabolizers
- יש לשים לב לסימני רעילות הכוללים: קשיי נשימה, סחרחורת, ישנוניות יתר (extreme somnolence), בלבול.

לאזהרות, התוויות נגד ומידע נוסף מומלץ לעיין בעלוני התכשירים

רקע:

קודאין הינה תרופה אופיואידית המיועדת לטיפול בשיעול ולשיכוך כאב, המשווקת בישראל במגוון תכשירים הן כמרכיב יחיד והן עם מרכיבים נוספים. קודאין הינה Pro-drug שהופכת בגוף על ידי האנזים CYP2D6 למורפין, אשר הינו בעל תפקיד משמעותי הן בפעילות התרפויטית והן בתופעות הלוואי של התרופה בכללן דיכוי נשימתי.



לאחרונה פורסמה אזהרה של רשות התרופות האירופאית (EMA) הכוללת איסור שימוש בתכשירים המכילים קודאין להתוויית שיעול בילדים מתחת לגיל 12, זאת בהמשך לאזהרה קודמת שהגבילה שימוש בתכשירי קודאין להתוויית כאב. מגבלות אלו מבוססות בין היתר על דיווחי מקרים של דיכוי נשימתי ומוות לאחר שימוש בתכשירים המכילים קודאין בקבוצות סיכון מסוימות. משרד הבריאות החליט לאמץ את המגבלות האירופאיות לשימוש בתכשירי קודאין לטיפול בכאב ובשיעול. אזהרה זו מסכמת את מגבלות השימוש בתכשירי קודאין בילדים, מתבגרים, ultra-rapid metabolizers, CYP2D6 ונשים מניקות עבור שתי ההתוויית.

להלן פירוט המגבלות בקבוצות הסיכון השונות:

ילדים עד גיל 12:

- תכשירי קודאין אינם מיועדים לטיפול בילדים מתחת לגיל 12
- המעבר של קודאין למורפין בילדים מתחת לגיל 12 משתנה ולא צפוי. בשל כך אוכלוסיה זו היא בסיכון לפתח תופעות לוואי, בינהן תופעות לוואי נשימתיות.
- בשנת 2012 פורסמה סדרת מקרים בעיתון Pediatrics הכוללת 2 מקרי מוות ומקרה אחד של דיכוי נשימתי בילדים בגילאי 3-5 שנים שטופלו בקודאין במינון מקובל לאחר ניתוח להסרת שקדים שבוצע על רקע דום נשימתי בשינה. מקרי המוות התרחשו בילדים שנחשדו כ- CYP2D6 Ultra-rapid metabolizers. הרעלת מורפין התפתחה כעבור יום עד יומיים מתחילת הטיפול בקודאין [1].
- חקירת FDA בנושא העלתה 10 מקרי מוות ו-3 מקרים של דיכוי נשימתי מסכן חיים המקושרים למינונים טיפוליים של קודאין. 7 מקרים דווחו בספרות (בכללם הדיווחים מסדרת המקרים שתוארה מעלה) מתוכם 4 היו ultra rapid metabolizers ו-3 extensive metabolizers.
- 8 מהילדים עברו ניתוח להסרת שקדים ו-3 סבלו מזיהומים בדרכי הנשימה. גילאי הילדים נעו בין 21 חודשים עד 9 שנים. בעקבות החקירה דווחו שני מקרי מוות נוספים בילדים בני 3 ו-12 שסבלו מדום נשימה חסימתי בשינה ומתו לאחר ניתוח להסרת שקדים. ילדים אלו כנראה היו CYP2D6 Ultra-rapid metabolizers [2].
- בנוסף, באזהרת הבטיחות האירופאית צוין כי המידע הקיים על יעילות קודאין בטיפול בשיעול וכאב בילדים הינו מוגבל.

מאחר והמעבר מקודאין למורפין בילדים אינו צפוי ולרב דרגת פעילות האנזים CYP2D6 אינה ידועה, ולאור צבר המקרים של תופעות לוואי חמורות בילדים, הוחלט ע"י בעלי הרישום של התכשירים בישראל ובמשרד הבריאות לאמץ את ההחלטות האירופאיות בנוגע להגבלת השימוש בתכשירי קודאין בילדים מתחת לגיל 12.



ילדים ומתבגרים בגילאי 12 עד 18:

- תכשירי קודאין אינם מיועדים לטיפול בילדים ומתבגרים (גילאי 12-18) לאחר ניתוח להסרת שקדים או אדנואידיים לטיפול בדום נשימה חסימתי בשינה ואינם מומלצים לטיפול בילדים ומתבגרים הסובלים מבעיות נשימה.
- רב דיווחי תופעות הלוואי החמורות אשר הסתיימו במוות, אשר נסקרו ע"י רשות התרופות האירופאית ו-FDA התרחשו לאחר ניתוחים להסרת שקדים או אדנואידיים שבוצעו על רקע דום נשימה חסימתי בשינה (ראה פירוט מעלה). בנוסף, ילדים עם בעיות נשימתיות ברקע, רגישים באופן מיוחד לקודאין ולתופעות הלוואי במערכת הנשימה.

קבוצת ה-CYP2D6 ultra-rapid metabolizers:

- אין להשתמש בתכשירי קודאין באוכלוסיית אנשים שבגופם עובר הקודאין מטבוליזם (פירוק) מהיר מאוד למורפין - CYP2D6 ultra-rapid metabolizers. לאנזים CYP2D6 קיים פולימורפיזם גנטי. בקהילות כדוגמת אתיופים וערבים קיימת שכיחות גבוהה יותר של Ultra-rapid metabolizers [7, 8]
- במטופלים אלה עלולות להצטבר כמויות גבוהות של מורפין ולגרום לתופעות לוואי חמורות, כגון דיכוי נשימתי ומוות.

לפיכך, אין לתת תכשירי קודאין במטופלים הידועים כ-CYP2D6 ultra-rapid metabolizers ויש להיות מודעים לתופעה זו בקרב מטופלים שמפתחים תופעות לוואי תחת הטיפול בתכשירים אלו.

נשים מניקות:

- תכשירי קודאין אינם מיועדים לטיפול בנשים מניקות, כיוון שקודאין והמטבוליט, מורפין עוברים לחלב אם ועלולים להזיק לתינוק.
- בעיתון Lancet פורסם תיאור מקרה מוות של תינוק יונק בן 13 ימים כתוצאה מהרעלת מורפין. אם התינוק טופלה בקודאין במשך שבועיים במינון מופחת מהמקובל לטיפול בכאב ובדיקה גנטית הראתה שהאם היתה CYP2D6 Ultra-rapid metabolizer [3].
- דיווחים נוספים קיימים על הפסקות נשימה בתינוקות יונקים לאימהות שצרכו קודאין.



עדכון עלוני תכשירי קודאין

להלן רשימת התכשירים המכילים קודאין ואשר העלוניים שלהם עודכנו בהתאם לאזהרה הנ"ל :

שם תכשיר	בעל רישום
REKOD TABLETS	REKAH PHARMACEUTICAL INDUSTRY
PERTUSSOL SYRUP	REKAH PHARMACEUTICAL INDUSTRY
TOCARE SYRUP	REKAH PHARMACEUTICAL INDUSTRY
CODABROL	REKAH PHARMACEUTICAL INDUSTRY
COD-ACAMOL 15/325	TEVA PHARMACEUTICAL INDUST.LTD
BRONCHOLATE FORTE	SAM-ON LTD
CODICAL TABLETS	SAM-ON LTD
SPASMALGIN	SAM-ON LTD
COD-GUAIACOL SYRUP	VITAMED LTD,BINYAMINA
CODIVIS SYRUP	CTS CHEMICAL INDUSTRIES LTD
CODIVIS CAPSULES	CTS CHEMICAL INDUSTRIES LTD
MIGRALEVE	MANON LTD
NUROFEN PLUS	RECKITT BENCKISER (NEAR EAST) LTD
ROKACET	TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
ROKACET PLUS	TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
HISTAFED COMPOUND LINCTUS	TRIMA ISRAEL PHARMACEUTICAL PRODUCTS MAABAROT LTD

העלוניים המעודכנים של התכשירים הנ"ל יופיעו במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות במהלך החודשיים הקרובים.



אנא דווחו למשרד הבריאות על תופעות לוואי ל-ADR@MOH.health.gov.il או באמצעות הטופס המקוון בקישור הבא:

[http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffe
ctMedic%40moh.health.gov.il](http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffe
ctMedic%40moh.health.gov.il)

בברכה,

ד"ר דורית דיל-נחליאלי

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

אילנה צינס

ס. מנהלת מחלקה לרישום תכשירים רפואיים

מקורות:

1. Kelly et al. More Codeine Fatalities After Tonsillectomy in North American Children. Pediatrics 2012;129:e1343-e1347
2. Racoosin et al. New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. N Engl J Med 2013; 368:2155
3. Koren et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006; 368 : 704
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144444.pdf
5. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002316.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
6. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm315627.htm>
7. Laura Dean. Codeine therapy and CYP2D6 genotype. Medical Genetics Summaries.
8. www.lexi-comp.com