



כ"ט בתמוז, התשע"ד
27 יולי 2014
סימוכין: 51643914

צוות רפואי נכבד,

הנדון: שימוש בקודאין לכאב בילדים

תכשירי קודאין רשומים בפנקס התרופות למספר התוויות וביניהן שיכון כאב. ברצוננו להסב תשומת לבכם, כי בעקבות מידע בטיחותי מעודכן הוחלט במשרדנו לדרוש עדכון של עלוני התרופות המכילות קודאין שנועדו לשיכון כאבים, כמפורט להלן:

- א. תרופות המכילות קודאין ישמשו רק לטיפול בכאב חריף (שמשכו קצר) בעוצמה בינונית בקרב ילדים מעל גיל 12 שנים ורק באם לא ניתן לטפל בכאב באמצעות משככי כאבים כגון paracetamol או ibuprofen וזאת לאור העובדה כי שימוש בקודאין עשוי להגביר את הסיכון לדיכוי נשימתי.
- ב. אין לתת קודאין לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 לאחר ניתוח להסרת שקדים או אדנואידים עקב דום נשימה חסימתי בשינה (obstructive sleep apnoea) היות והחולים הללו מועדים יותר מאחרים לסבול מבעיות נשימה.
- ג. יש לכלול בעלון אזהרה כי התרופה אינה מומלצת לילדים הסובלים מבעיות נשימה.
- ד. יש לכלול בעלון התווית נגד לנשים מניקות, חל עליהן איסור לנטילת תכשירים המכילים קודאין.

רקע:

סכנות מתן קודאין לילדים המוזכרות לעיל נובעות משני גורמי סיכון:

- א. שונות באוכלוסיה בגן המקודד לאיזו-אנזים CYP2D6 של ציטוכרום 450 שהופך קודאין למורפין.
- ב. רגישות מיוחדת לקודאין בקרב הילדים הסובלים מבעיות נשימה בשינה.



א. הפעילות של קודאין תלויה באיזו-אנזים CYP2D6 של ציטוכרום 450 שהופך קודאין למורפין. לגן המקודד לאנזים CYP2D6 יש וריאציות רבות והן קובעות כמות המורפין שנוצרת מהקודאין שנבלע. משמעות הדבר היא, שמנה קבועה של קודאין עלולה לגרום ליצירה של כמויות שונות של מורפין בבני אדם שונים – תלוי בוריאציה של הגן CYP2D6 שיש להם. 75% עד 92% של האוכלוסייה הופכים קודאין למורפין בקצב אחיד – והם מכונים extensive metabolizers. כחמישה אחוזים של האוכלוסייה יהפכו רק כמות קטנה של קודאין למורפין או בכלל לא והם מכונים poor metabolizers. בהם אין טעם לטפל בקודאין כי לא נוצר ממנו מורפין. מנגד, נמצאת קבוצה קטנה של אנשים המייצרים כמות ניכרת של מורפין ממנת קודאין. קבוצה זו מכונה ultra-rapid metabolizers. השכיחות של ultra-rapid metabolizers שונה בקבוצות אתניות שונות. בקרב סינים ויפנים השכיחות היא של פחות מ 1%, אך בקרב יוצאי צפון אפריקה והמזרח התיכון השכיחות היא בסביבות 15% ואחוזים גבוהים ביוצאי אתיופיה-עד 29%. קבוצת ה-ultra-rapid metabolizers נמצאת בסיכון, כי מתן קודאין לקבוצה זו אמור ליצור כמות גדולה ומסוכנת של מורפין. כך שהסיכון לפתח תופעות לוואי מקודאין תלוי בין היתר בגנוטיפ של מקבל את התרופה, שלרוב לא ידוע לפני מתן קודאין.

ב. בחודש אפריל 2012 פורסם מאמר המדווח על סדרת חולים שסבלו מתופעות לוואי לקודאין. הדיווח כלל שני מקרי מוות ומקרה אחד של דיכוי נשימתי מסכן חיים בקרב ילדים בני 3 עד חמש שנים שקיבלו קודאין לאחר ניתוח כריתת שקדים או אדנואידים או שניהם גם יחד. הנימוק לניתוח היה obstructive sleep apnea. בשני מקרי המוות הוכח כקשור להשתייכות לקבוצת ה-ultra-rapid metabolizers ורמות המורפין בדם של המתים היו גבוהות בהרבה מהרמה התרפויטית. המקרה של דיכוי נשימתי מסכן חיים התרחש בילד שהוגדר כ-extensive metabolizer (כלומר הפירוק של קודאין אצלו התרחש בקצב המקובל ברוב האוכלוסייה).



כתוצאה ממאמר זה, ב-FDA בוצעה הערכה מחודשת של הנתונים, שכללה חיפוש במאגר תופעות לוואי בין השנים 1969 לבין 2012. מהחיפוש עלה כי היו 10 מקרי מוות ועוד שלושה מקרים בהם הייתה הרעלה כתוצאה ממינון עודף של קודאין לילדים שגרמה לדיכוי נשימתי מסכן חיים. מתוך מקרי מוות רק שלושה ענו להגדרה של ultra-rapid metabolizers. חלק ניכר מהילדים היו בשלבי התאוששות מניתוחים של כריתת שקדים או כריתת פוליפים.

ע"פ הנתונים הקיימים ילדים הלוקים בדם נשימה בעת השינה דהיינו- obstructive sleep apnea – הם רגישים באופן מיוחד לאופיואידים. מאחר ומקרים אלה גם מגיעים לכריתת שקדים ואדנואידים במוקדם או במאוחר, הסיכון של תופעות לוואי אחרי קודאין אצלם הוא גבוה במיוחד.

לסיכום: אין הכוונה כי אין סיכון במתן קודאין בסיטואציות אחרות, אך העדויות הזמינות היום מתייחסות לילדים אחרי ניתוח כריתת שקדים או אדנואידים או שניהם גם יחד כטיפול בהפרעות נשימה בעת השינה. לאור הממצאים הנ"ל, ה-FDA דרש עדכון עלון וכך נעשה באירופה וגם בישראל.

בברכה,

מג"ר ויקטוריה פינקל-פקרסקי

רכזת רישום ארצית

המחלקה לרישום תכשירים רפואיים