

## **Bilag III**

### **Ændringer til relevante afsnit i produktresumé og indlægssedler**

Bemærk:

Dette produktresumé, denne etikettering og indlægsseddel er resultatet af referenceproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres af de relevante myndigheder i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten efter behov i henhold til de procedurer, der er fastsat i afsnit III, kapitel 4 i direktiv 2001/83/EC.

## **PRODUKTRESUME**

Følgende formuleringer skal indføjes i produktresumeeet til produkternes markedsføringstilladelser inden for rammerne af denne procedure (se bilag I):

### **Pkt. 4.1 - Terapeutiske indikationer**

*Bemærk: Kun for præparater godkendt til pædiatriske patienter:*

<"Codein er indiceret til børn over 12 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).">

*Bemærk: For præparater, der er godkendt uden angivelse af aldersinterval:*

<"Codein er indiceret til patienter over 12 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).">

### **Pkt. 4.2. - Dosering og indgivelsesmåde**

*Bemærk: Til præparater, som kun indeholder codein, skal nedenstående tekst anvendes.*

"Codein skal anvendes ved den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt. Denne dosis kan tages op til 4 gange dagligt med mindst 6 timer mellem hver dosis. Den maksimale daglige dosis codein må ikke overstige 240 mg."

*Bemærk: For kombinationspræparater skal doseringen evalueres nationalt og tilpasses, så den afspejler de specifikke krav til præparatet under hensyntagen til de andre aktive stoffer. Den maksimale daglige dosis codein må ikke overstige 240 mg.*

"Behandlingens varighed skal begrænses til 3 dage, og hvis ingen effektiv smertelindring opnås, skal patienterne/omsorgspersonerne anbefales at rådføre sig med en læge."

Pædiatrisk population:

Børn i alderen 12 til 18 år:

*Bemærk: For præparater, som kun indeholder codein, skal nedenstående tekst anvendes, men den skal evalueres nationalt og tilpasses, så den afspejler de specifikke krav til præparatet for så vidt angår dosisintervallet. Det anbefalede omtrentlige interval er 30 til 60 mg.*

"Den anbefalede dosis codein til børn i alderen 12 år og derover er [dosisinterval udfyldes nationalt] hver 6. time efter behov op til den maksimale codeindosis på 240 mg dagligt. Dosen er baseret på legemsvægt (0,5 - 1 mg/kg)."

*Bemærk: For kombinationspræparater skal doseringen evalueres nationalt og tilpasses, så den afspejler de specifikke krav til præparatet under hensyntagen til de andre aktive stoffer.*

Børn i alderen under 12 år:

"Codein bør ikke anvendes hos børn under 12 år, da der er risiko for opioidtoksicitet på grund af den varierende og uforudsigelige metabolisering af codein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4)."

### **Pkt. 4.3 - Kontraindikationer**

- "Pædiatriske patienter (i alderen 0-18 år) i forbindelse med tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktivt søvnapnøsyndrom, da risikoen for at udvikle alvorlige og livstruende bivirkninger kan være øget (se pkt. 4.4)"
- "Kvinder, der ammer (se pkt. 4.6)"
- "Patienter, som vides at have en betydeligt øget CYP2D6-aktivitet (*ultra rapid metabolizers*)"

### **Pkt. 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

"Metabolisering via CYP2D6

Codein metaboliseres via leverenzymet CYP2D6 til morphin, som er codeins aktive metabolit. Hvis en patient helt eller delvist mangler dette enzym, vil der ikke opnås tilstrækkelig analgetisk virkning. Estimerer tyder på, at op til 7 % af den kaukasiske population kan have denne mangel. Hvis en patient derimod er en ekstensiv eller ultrahurtig *metabolizer*, er der en øget risiko for at få bivirkninger på grund af opioidtoksicitet, selv ved normalt ordinerede doser. Disse patienter omdanner codein til morphin hurtigt, hvilket medfører højere morphinkoncentration i serum end forventet.

De generelle symptomer på opioidtoksicitet omfatter konfusion, søvnighed, overfladisk vejrtrækning, små pupiller, kvalme, opkastning, obstipation og appetitløshed. I svære tilfælde kan symptomerne omfatte kredsløbs- og respirationsdepression, hvilket kan være livstruende og i meget sjældne tilfælde dødeligt.

Den estimerede forekomst af ultrahurtige *metabolizers* hos forskellige populationer er opsummeret nedenfor:

Population	Forekomst i %
Afrikanere/etiopere	29%
Amerikansk afrikanere	3,4-6,5 %
Asiatere	1,2-2 %
Kaukasiere	3,6-6,5 %
Grækere	6,0%
Ungarere	1,9%
Nordeuropæere	1-2%

"

#### "Postoperativ anvendelse hos børn

Der har været publiceret rapporter om, at codein givet postoperativt til børn efter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapnø har medført sjældne, men livstruende bivirkninger, herunder død (se også pkt. 4.3). Alle børnene fik codeindoser, der var inden for et passende dosisinterval, men der var evidens for, at disse børn var enten ultrahurtige eller ekstensive *metabolizers* for så vidt angår deres evne til at metabolisere codein til morphin."

#### "Børn med påvirket respirationsfunktion

Det frarådes at anvende codein hos børn, hvor respirationsfunktionen kan være påvirket, herunder ved neuromuskulære lidelser, svære hjerte- eller respirationslidelser, infektioner i de øvre luftveje eller i lungerne, multiple traumer eller omfattende kirurgiske indgreb. Disse faktorer kan forværre symptomerne ved morphintoksicitet."

### **Pkt. 4.6 - Fertilitet, graviditet og amning**

"Codein bør ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

Ved normale terapeutiske doser kan codein og dets aktive metabolit være til stede i mælk i meget lave koncentrationer, og det er ikke sandsynligt, at dette påvirker det ammede barn. Hvis patienten er en ultrahurtig CYP2D6-*metabolizer*, kan den aktive metabolit morphin imidlertid være til stede i højere koncentrationer i mælken, og i meget sjældne tilfælde kan dette medføre symptomer på opioidtoksicitet hos barnet, hvilket kan være dødeligt."

### **Pkt. 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber**

"Codein er et svagt analgetikum med central virkning. Codein udøver sin virkning gennem  $\mu$ -opioidreceptorer, selvom codein har lav affinitet til disse receptorer, og dets analgetiske virkning skyldes, at det omdannes til morphin. Det er blevet påvist, at codein, især i kombination med andre analgetika som paracetamol, er virksomt ved akutte nociceptive smerter."

## **INDLÆGSSEDDEL**

Nedenstående formuleringer skal indføres i indlægssedlen til markedsføringstilladelse:

### **Punkt 1 - VIRKNING OG ANVENDELSE**

"Codein kan bruges til børn over 12 år til kortvarig lindring af moderate smerter, som ikke lindres med andre smertestillende midler som paracetamol eller ibuprofen alene."

"Dette præparat indeholder codein. Codein tilhører en gruppe medicin, der kaldes opioide analgetika, som virker smertestillende. Det kan tages alene eller sammen med andre smertestillende midler, f.eks. paracetamol".

### **Punkt 2 - DET SKAL <DE><DU> VIDE, FØR <DE><DU> BEGYNDER AT <TAGE> <BRUGE> {X}**

**<Tag> <Brug> ikke {X}<:;>**

"Til smertelindring hos børn og unge (i alderen 0-18 år) efter fjernelse af mandler eller polypper på grund af anstrengt vejrtrækning under søvn (obstruktiv søvn-apnø)"

"Hvis du ved, at du omdanner codein til morphin meget hurtigt"

"Hvis du ammer"

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

"Et enzym omdanner codein til morphin i leveren. Morphin er det stof, der lindrer smerter. Nogle mennesker har en variant af dette enzym, og dette kan påvirke mennesker på forskellige måder. Hos nogle mennesker dannes der ikke morphin, eller det dannes i meget små mængder, og det vil ikke give tilstrækkelig smertelindring.

Andre mennesker har en øget risiko for at få alvorlige bivirkninger, fordi der dannes en meget stor mængde morphin. Hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, skal du ophøre med at tage denne medicin og straks søge lægehjælp: langsomt eller overfladisk åndedræt, forvirring, søvnighed, små pupiller, kvalme, opkastning, forstoppelse, appetitløshed."

#### **Børn og unge**

"Brug hos børn og unge efter operation

Codein må ikke anvendes til smertelindring hos børn og unge efter fjernelse af mandler eller polypper på grund af anstrengt vejrtrækning under søvn (obstruktiv søvn-apnø)."

"Brug hos børn med vejrtrækningsproblemer

Det frarådes at give codein til børn med vejrtrækningsproblemer, da symptomerne på morphinforgiftning kan blive værre hos disse børn."

#### **Graviditet og amning**

"Tag ikke codein, mens du ammer. Codein og morphin udskilles i mælk."

### **Punkt 3 - SÅDAN SKAL <DE><DU> <TAGE> <BRUGE> {X}**

"Børn på 12 år og derover bør tage [udfyldes nationalt] hver 6. time efter behov. Tag ikke mere end [udfyldes nationalt, og se note nedenfor] i løbet af 24 timer.

*Bemærk: Doseringen skal evalueres nationalt og tilpasses, så den afspejler de specifikke krav til præparatet, og om nødvendigt tager højde for de andre aktive stoffer i kombinationspræparater. Den maksimale daglige dosis codein må ikke overstige 240 mg.*

Denne medicin må ikke tages i mere end 3 dage. Hvis smerterne ikke lindres i løbet af 3 dage, skal du rådføre dig med din læge.

[Produktnavn] må ikke tages af børn under 12 år på grund af risiko for alvorlige vejrtrækningsproblemer."