

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Μεταβολές των αντίστοιχων παραγράφων της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και του Φύλλου Οδηγιών**

Σημείωση:

Αυτή η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης είναι αποτέλεσμα διαδικασίας δειπτησίας.

Οι πληροφορίες του προϊόντος μπορεί στη συνέχεια να επικαιροποιηθούν από τις αρμόδιες αρχές των κρατών, σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο κεφάλαιο 4 του τίτλου ΙΙΙ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας (βλ. παράρτημα Ι)**

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

*Σημείωση: Για προϊόντα εγκεκριμένα για παιδιατρικούς ασθενείς μόνο:*

«Η κωδεΐνη ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών, για την αντιμετώπιση του οξέος μέτριας εντάσεως πόνου που θεωρείται ότι δεν ανακουφίζεται από άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφαίνη (μόνες).»

*Σημείωση: Για προϊόντα εγκεκριμένα χωρίς συγκεκριμένο εύρος ηλικίας:*

«Η κωδεΐνη ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών, για την αντιμετώπιση του οξέος μέτριας εντάσεως πόνου που θεωρείται ότι δεν ανακουφίζεται από άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφαίνη (μόνες).»

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

*Σημείωση: για προϊόντα που περιέχουν μόνο κωδεΐνη, το παρακάτω κείμενο πρέπει να χρησιμοποιείται:*

«Η κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται στην μικρότερη αποτελεσματική δόση και για την μικρότερη χρονική περίοδο. Αυτή η δοσολογία μπορεί να λαμβάνεται μέχρι 4 φορές την ημέρα σε διαστήματα όχι μικρότερα των 6 ωρών. Η μέγιστη ημερήσια δόση της κωδεΐνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 240 mg.»

*Σημείωση: για προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό δραστικών ουσιών, η δοσολογία πρέπει να επανεξετάζεται εθνικά και να προσαρμόζεται για να αντικατοπτρίζει τις συγκεκριμένες απαιτήσεις του προϊόντος ενόψει των άλλων δραστικών συστατικών. Η μέγιστη ημερήσια δόση της κωδεΐνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 240 mg.*

«Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιορίζεται στις 3 ημέρες και εάν δεν επιτευχθεί αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο οι ασθενείς/νοσηλευτές πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή.»

«Παιδιατρικός πληθυσμός:

Παιδιά ηλικίας 12 έως 18 ετών:

*Σημείωση: για προϊόντα που περιέχουν μόνο κωδεΐνη, το παρακάτω κείμενο πρέπει να χρησιμοποιείται αλλά πρέπει να επανεξετάζεται εθνικά και να προσαρμόζεται για να αντικατοπτρίζει τις συγκεκριμένες απαιτήσεις του προϊόντος όσον αφορά το εύρος της δοσολογίας. Το συνιστώμενο κατά προσέγγιση εύρος είναι 30 έως 60 mg.*

«Η συνιστώμενη δόση κωδεΐνης για παιδιά 12 ετών και μεγαλύτερα πρέπει να είναι [το δοσολογικό εύρος να συμπληρωθεί εθνικά] κάθε 6 ώρες όταν είναι απαραίτητο μέχρι την μέγιστη ημερήσια δόση κωδεΐνης των 240 mg. Η δοσολογία εξαρτάται από το βάρος σώματος (0,5-1mg/kg).»

*Σημείωση: για προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό δραστικών ουσιών, η δοσολογία πρέπει να επανεξετάζεται εθνικά και να προσαρμόζεται για να αντικατοπτρίζει τις συγκεκριμένες απαιτήσεις του προϊόντος ενόψει των άλλων δραστικών συστατικών.*

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών:

«Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών λόγω του κινδύνου τοξικότητας από οπιοειδή εξ αιτίας του ευμετάβλητου και απρόβλεπτου μεταβολισμού της κωδεΐνης σε μορφίνη (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.4).»

### 4.3 Αντενδείξεις

- «Σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 0-18 ετών) οι οποίοι υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή και/ή εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων για το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4)»
- «Στις γυναίκες κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.6)»
- «Σε ασθενείς για τους οποίους είναι γνωστό ότι έχουν υπερ-ταχεία μεταβολική ικανότητα μέσω του CYP2D6»

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Μεταβολισμός CYP2D6

Η κωδεΐνη μεταβολίζεται από το ένζυμο του ήπατος CYP2D6 σε μορφίνη, τον ενεργό μεταβολίτη της. Εάν ένας ασθενής έχει ανεπάρκεια ή παντελή έλλειψη του ενζύμου δεν θα επιτευχθεί επαρκής αναλγητική δράση. Εκτιμήσεις δείχνουν ότι μέχρι το 7% του πληθυσμού των Καυκασίων μπορεί να έχει αυτή την ανεπάρκεια. Ωστόσο, εάν ο ασθενής έχει εκτεταμένη ή υπερ-ταχεία μεταβολική ικανότητα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών τοξικότητας από οποιοδήποτε ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις. Οι ασθενείς αυτοί μετατρέπουν την κωδεΐνη σε μορφίνη ταχέως, με αποτέλεσμα υψηλότερα από το αναμενόμενα επίπεδα μορφίνης στον ορό.

Γενικά τα συμπτώματα της τοξικότητας από οποιοδήποτε περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, ρηχή αναπνοή, συσταλμένες κόρες, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και έλλειψη όρεξης. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα καταστολής του κυκλοφορικού και αναπνευστικού, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και πολύ σπάνια θανατηφόρα.

Εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της υπερ-ταχείας μεταβολικής ικανότητας σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνοψίζονται παρακάτω:

Πληθυσμός	Επιπολασμός %
Αφρικανοί/Αιθίοπες	29%
Άφρο-αμερικάνοι	3.4% έως 6.5%
Ασιάτες	1.2% έως 2%
Καυκάσιοι	3.6% έως 6.5%
Έλληνες	6.0%
Ούγγροι	1.9%
Βορειοευρωπαίοι	1%-2%

##### «Μετεγχειρητική χρήση σε παιδιά

Υπάρχουν αναφορές στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ότι η κωδεΐνη που δόθηκε μετεγχειρητικά σε παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή και/ή εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων για το σύνδρομο αποφρακτικής υπινικής άπνοιας οδήγησε σε σπάνιες αλλά απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένου του θανάτου (βλ. επίσης Παράγραφο 4.3). Όλα τα παιδιά έλαβαν κωδεΐνη σε δοσολογία εντός του κατάλληλου εύρους, ωστόσο υπήρχαν στοιχεία ότι αυτά τα παιδιά είχαν είτε υπερ-ταχεία ή εκτενή ικανότητα να μεταβολίζουν την κωδεΐνη σε μορφίνη.»

##### «Παιδιά με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία

Η κωδεΐνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά τα οποία μπορεί να έχουν μειωμένη αναπνευστική λειτουργία συμπεριλαμβανομένων των νευρομυϊκών διαταραχών, σοβαρών καρδιακών ή αναπνευστικών παθήσεων, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ή των πνευμόνων, πολλαπλών τραυμάτων ή εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας της μορφίνης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

«Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. Παράγραφο 4.3). Σε συνήθεις θεραπευτικές δόσεις η κωδεΐνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μπορεί να εμφανισθούν σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα και είναι απίθανο να επιδράσουν δυσμενώς στο θηλάζον νεογνό. Ωστόσο, εάν η ασθενής έχει υπερ-ταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, υψηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη, μορφίνης, μπορεί να εμφανισθούν στο μητρικό γάλα και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα τοξικότητας από οποιοδήποτε στο νεογνό, τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.»

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

«Η κωδεΐνη είναι ένα ασθενές αναλγητικό με κεντρική δράση. Η κωδεΐνη ασκεί τη δράση της μέσω των μ-οπιοειδών υποδοχέων, παρ' όλο που η κωδεΐνη έχει χαμηλή συγγένεια με αυτούς τους υποδοχείς, και η αναλγητική της δράση οφείλεται στη μετατροπή της σε μορφίνη. Η κωδεΐνη, ειδικά σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη, έχει δείξει ότι είναι αποτελεσματική στον οξύ αλγαισθητικό πόνο.»

## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Το παρακάτω κείμενο πρέπει να περιλαμβάνεται στο φύλλο Οδηγιών Χρήσης των αδειών κυκλοφορίας:

### **1. Τι είναι το X και ποια είναι η χρήση του**

«Η κωδεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά άνω των 12 ετών για την βραχείας διάρκειας ανακούφιση από τον μέτριας εντάσεως πόνο που δεν ανακουφίζεται από τα άλλα παυσίπονα όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφαίνη μόνη.»

«Αυτό το προϊόν περιέχει κωδεΐνη. Η κωδεΐνη ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ονομάζονται οπιοειδή αναλγητικά τα οποία δρουν για την ανακούφιση από τον πόνο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη.»

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X**

#### **Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X**

«Για την ανακούφιση από τον πόνο σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 0-18 ετών) μετά από αφαίρεση των αμυγδαλών ή των αδενοειδών εκβλαστήσεων τους λόγω του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.»

«Εάν γνωρίζετε ότι μεταβολίζετε ταχέως την κωδεΐνη σε μορφίνη.»

«Εάν θηλάζετε.»

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

«Η κωδεΐνη μετατρέπεται σε μορφίνη στο ήπαρ από ένα ένζυμο. Η μορφίνη είναι η ουσία που ανακουφίζει από τον πόνο. Μερικοί άνθρωποι έχουν μία παραλλαγή αυτού του ενζύμου και αυτό μπορεί να τους επηρεάσει με διαφορετικούς τρόπους. Σε μερικούς ανθρώπους, η μορφίνη δεν παράγεται ή παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες, και δεν θα ανακουφίσει επαρκώς από τον πόνο. Άλλοι άνθρωποι είναι πολύ πιθανόν να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες γιατί παράγεται πολύ μεγάλη ποσότητα μορφίνης. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και να ζητήσετε άμεση ιατρική συμβουλή: αργή ή ρηχή αναπνοή, σύγχυση, υπνηλία, συσταλμένες κόρες, νιώθετε ή είστε άρρωστος, δυσκοιλιότητα, απώλεια όρεξης.»

#### **Παιδιά και έφηβοι**

«Χρήση σε παιδιά και εφήβους μετά από χειρουργική επέμβαση.

Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους μετά από αφαίρεση των αμυγδαλών ή των αδενοειδών εκβλαστήσεων τους λόγω του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.»

«Χρήση σε παιδιά με αναπνευστικά προβλήματα.

Η κωδεΐνη δεν συνιστάται σε παιδιά με αναπνευστικά προβλήματα, γιατί τα συμπτώματα τοξικότητας της μορφίνης μπορεί να επιδεινωθούν σε αυτά τα παιδιά.»

#### **Κύηση και θηλασμός**

«Μην παίρνετε κωδεΐνη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η κωδεΐνη και η μορφίνη περνούν στο μητρικό γάλα.»

### **3. Πώς να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X**

«Παιδιά ηλικίας 12 ετών ή μεγαλύτερα πρέπει να παίρνουν το [να συμπληρωθεί εθνικά] κάθε 6 ώρες, όταν χρειάζεται. Μην πάρετε περισσότερα από [να συμπληρωθεί εθνικά και βλεπε σημείωση παρακάτω] σε 24 ώρες.»

*Σημείωση: η δοσολογία πρέπει να επανεξετάζεται εθνικά και να προσαρμόζεται για να αντικατοπτρίζει τις συγκεκριμένες απαιτήσεις του προϊόντος, εάν είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη τα άλλα δραστικά συστατικά σε προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό. Η μέγιστη ημερήσια δόση της κωδεΐνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 240 mg.*

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται για περισσότερο από 3 ημέρες. Εάν ο πόνος δεν υποχωρήσει μετά από 3 ημέρες, μιλήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.

Το [όνομα προϊόντος] δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, λόγω του κινδύνου σοβαρών αναπνευστικών προβλημάτων.»